

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 4 月 10 日 (10.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/028706 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 9/24, 47/10, 47/26, 47/36

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10131

(22) 国際出願日: 2002 年 9 月 27 日 (27.09.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-302619 2001 年 9 月 28 日 (28.09.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO
CO.,LTD) [JP/JP]; 〒461-8631 愛知県 名古屋市 東区東
外堀町 3 5 番地 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 日比野 恒之
(HIBINO,Tsuneyuki) [JP/JP]; 〒461-8631 愛知県 名古

屋市 東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研
究所内 Aichi (JP). 尾関 有一 (OZEKI,Yuichi) [JP/JP];
〒461-8631 愛知県 名古屋市 東区東外堀町 3 5 番
地 株式会社 三和化学研究所内 Aichi (JP). 近藤 芳哉
(KONDO,Yoshiya) [JP/JP]; 〒461-8631 愛知県 名古屋
市 東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所
内 Aichi (JP). 渡辺 幸直 (WATANABE,Yukinao) [JP/JP];
〒461-8631 愛知県 名古屋市 東区東外堀町 3 5 番地
株式会社 三和化学研究所内 Aichi (JP).

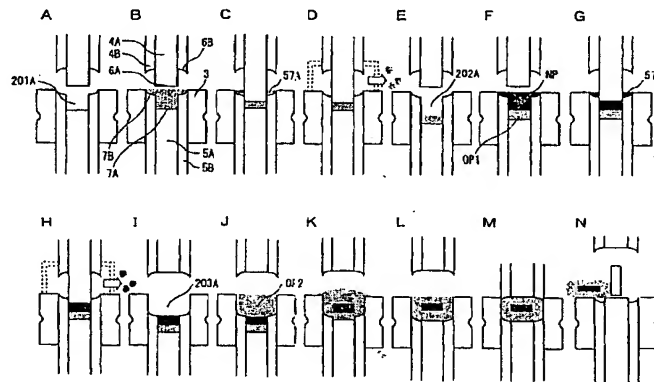
(74) 代理人: 廣江 武典, 外(HIROE,Takenori et al.); 〒
500-8367 岐阜県 岐阜市 宇佐三丁目 4-3 Gifu (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PRESS-COATED MOLDED ARTICLE UNDERGOING QUICK DISINTEGRATION

(54) 発明の名称: 有核型速溶崩壊性成型品



(57) Abstract: A press-coated molded article undergoing quick disintegration characterized by having an inner core which contains a component having excellent dissolution and/or disintegration properties and shows an integration time of 1 minute or less and an outer layer provided outside thereof which contains a component having excellent molding properties and shows an integration time of 1 minute or less. It is favorable that the outer layer further contains a component having excellent dissolution/disintegration properties and the inner core contains a disintegration promoter. Owing to the double-structure consisting of the inner core and the outer layer wherein the molding properties are imparted exclusively to the outer layer with a need for a high strength while excellent dissolution and/or disintegration properties are imparted to the inner core, it is possible to give a molded article undergoing quick disintegration which is dissolved/disintegrated within a very short period of time and yet has sufficient molding properties. Such a molded article can be easily produced by a compression molding system wherein mallets are provided in both of the upper and lower directions of a mortar and at least the upper mallet has a double structure consisting of a central mallet and an external mallet provided around it and both of the central and external mallets are usable in rotation and compression procedures.

[続葉有]



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明の有核型速溶崩壊性成型品は、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を含み崩壊時間が1分以内である内核と、その外側に、成型性に富む成分を含み崩壊時間が1分以内である外層とを有し、成型品全体の崩壊時間が1分以内であることを特徴とする。ここで、好ましくは、更に外層に溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を、内核に溶解崩壊促進剤を含有させる。このように、成型品の構造を内核と外層の2重構造とし、強度の必要な外層だけに成型性を付与し、内核には優れた溶解・崩壊性を付与することにより、溶解・崩壊時間が極めて早く、成型性も十分な速溶崩壊性成型品を完成させた。本成型品は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能かつ圧縮操作が可能である圧縮成型手段により、容易に製造される。

明 細 書

有核型速溶崩壊性成型品

技術分野

本発明は、一組の杵臼による一連の工程で製造された、有核型速溶崩壊性成型品及びその製造方法に関するものである。とりわけ、医薬品及び食品の分野における有核型口腔内速溶崩壊性成型品に関するものである。

背景技術

近年、主として医薬品メーカーにおいて、経口製剤(錠剤・カプセル剤・散剤等)を服用するのが困難な高齢者、小児、あるいは外科内科疾患により錠剤の服用が困難な患者等が容易に服用できる剤形として、口腔内で速やかに崩壊、あるいは溶解する錠剤についての開発が行われている。更に、患者のQOL(Quality of Life)の視点から、水なしでいつでも服用可能な剤形としても、口腔内速溶崩壊型の錠剤の開発が求められてきた。具体的には、通常の錠剤やカプセル剤は、嚥下力の弱い高齢者や小児が服用する場合、飲み込みにくく、咽頭、食道につかえる等の問題がある。また、散剤、顆粒剤では、口腔内に薬剤が残って嚥下しずらく、口中に不快感が残り、高齢者が服用する場合には、むせたり、義歯間に顆粒が入り込み不快感を感じたりするケースもある。更には、これらの経口剤は服用時に水を必要とするため、高齢者や小児では夜間の排尿の問題があり、また、頓服薬等においては急な服用も考えられ、水を用意するのが困難な場合も多い。これらの問題を改善する上で、口腔内速溶崩壊錠は非常に有用な剤形である。

ところで、口腔内速溶崩壊錠とは、口腔内で速やかな崩壊性・溶解性を有し、かつ、ハンドリングに十分な成型性(錠剤強度)を有する錠剤のことであるが、まず始めに、一般的な錠剤の製造法及びその基本的な物性について簡単に説明する。一般的な錠剤は、通例、複数の成分を混合した粉体をそのまま圧縮成型(以下、打錠)する直接打錠法、複数の成分を混合した粉体を乾燥状態のまま造粒して打錠する乾式顆粒圧縮法、あるいは、複数の成分を混合した粉体を適当な溶媒で湿潤させて造粒して乾燥した後に打錠する湿式顆粒圧縮法によって製造される。一方、錠剤の基本となる物性として、崩壊性・溶解

性及び成型性等がある。一般的に、錠剤の崩壊性・溶解性と成型性には、密接な関係があることが知られている。圧縮圧を増大させると、錠剤中の粉体の空隙率が減少するので、錠剤の成型性が増し、崩壊性・溶解性が低下する。逆に、圧縮圧を低下させると、錠剤中の粉体の空隙率が増大するので、錠剤の成型性は低下し、崩壊性・溶解性は増す。一般的に、錠剤の崩壊性・溶解性と成型性は相反するパラメーターであり、同一組成の錠剤であれば、それらのパラメーターは圧縮圧、つまり、錠剤中の粉体の空隙率により決定される。(粉末の圧縮成型技術 粉体工学会・製剤と粒子設計部会編P314～P315)

口腔内速溶崩壊錠は、錠剤の中でも特に崩壊性・溶解性が促進された特殊な錠剤(通例、口腔内での崩壊時間が1分以内)であり、通常の錠剤より空隙率を増大させて、崩壊性・溶解性を促進している。しかし、前述したように錠剤の空隙率を増大させると、崩壊性・溶解性と相反するパラメーターである成型性は低下してしまう。そこで、口腔内速溶崩壊錠においては、錠剤中の粉体の空隙率を増大させて速やかな崩壊性・溶解性を確保し、かつ、ハンドリングに必要な成型性を保つために、その製造法上の様々な工夫が行われている。その手法は大別すると、1. 錠剤の製造には一般的に用いない技術を利用する方法、2. 製造工程を追加する方法及び3. 成分(処方)を限定する方法の3つが挙げられる。

「1. 錠剤の製造には一般的に用いない技術を利用する方法」の一例としては、薬物、水溶性ゲル及び糖類(糖アルコールを含む)等を分散あるいは溶解した液をあらかじめ成型されたPTPシートなどのポケットに充填し、凍結乾燥後シールを施し錠剤とする方法、つまり、凍結乾燥工程により口腔内速溶崩壊錠を作る方法(当該方法:特公表平1-501704号公報、特開平3-86837号公報)がある。この凍結乾燥により製造された錠剤は、崩壊性・溶解性は良好であるが、成型性が非常に低く脆いというデメリットがある。したがって、薬物等を溶解又は分散させた液をあらかじめパッケージに充填し、凍結乾燥により成型することで、成型性が非常に低く脆いことに起因するデメリットを克服している。しかし、その脆さに起因して患者等がハンドリングを行いにくいというデメリットは克服されていない。さらに、通常の錠剤の製造法では行われていない凍結乾燥を行うことで、通常の錠剤に比べてその製造に時間を要するため、生産性が低く、高コストの要因となっている。

本手法のもう一つの例として、薬物及び糖類(糖アルコールを含む)等を含む湿潤粉体

を型の中で成型又は特殊な打錠機により低打錠圧(160 kg/cm^2 以下)で打錠した後、乾燥し錠剤とする方法(当該方法:特開平5-271054号公報、特開平6-218028号公報)がある。このような手法とすることで、成型性を上昇させながら、口腔内での崩壊性・溶解性を向上させている。しかし、この湿潤打錠により製造された錠剤は、ハンドリングに必要な成型性は確保できているが、口腔内での崩壊性・溶解性の面で凍結乾燥法に比較して劣っている(口腔内崩壊時間:18秒)。さらに、湿潤粉体を打錠するという特殊技術(特殊打錠機による湿潤打錠)が必要であり、湿潤打錠後に乾燥するという煩雑な工程を行っている。この乾燥工程には錠剤専用の乾燥機が必要で、口腔内速溶崩壊錠の成型性がない場合はベルト式乾燥機、成型性がある場合は容器積層型通風乾燥機を使用する。しかも、湿潤粉体は乾燥粉体と異なり流動性が全くなく、金属等への付着性も非常に強い。したがって、湿潤打錠用の特殊打錠機を使用する場合でも、付帯設備として、湿潤粉体を専用ドラムから打錠機ホッパーまで送る湿潤粉体自動供給装置が必要となる。加えて、打錠時の杵・臼への湿潤粉体付着防止のために、高分子フィルムを介して打錠する煩雑さがある。(製剤機械技術研究会誌Vol.10 No.4(2001) 製剤機械技術研究会編 P5~P17)

次に、「2. 通常の錠剤の製造法に製造工程を追加する手法」の一例として、薬物及び糖類(糖アルコールを含む)を低融点物質と共に低打錠圧(250 kg/cm^2 以下)で打錠した後錠剤を加温することで、低融点物質を融解して錠剤を多孔化し速溶化する方法(当該方法:特開平11-35451号公報)がある。このような手法とすることで、成型性を上昇させながら、口腔内での崩壊性・溶解性を向上させている。しかし、この低融点物質を溶解して錠剤を多孔化し速溶化する方法は、ハンドリングに必要な成型性は確保できているが、口腔内での崩壊性・溶解性の面で凍結乾燥法に比較して劣っている(口腔内崩壊時間:15秒)。さらに、打錠後の低融点物質を溶解するための加温工程(70°C 、60分)は、煩雑であるだけでなく、前述した湿潤打錠法と同様に錠剤専用の乾燥機が必要となる。加えて、多数の錠剤に特定の温度を均一にかけるとは非常に困難であり、崩壊性及び溶解性の製品間ばらつきにつながるものが懸念される。

本手法のもう一つの例として、薬物及び非晶質化糖類を含む組成物を低打錠圧(50 kg/cm^2 以下)で打錠し、得られた錠剤の表面層を加湿処理し速溶化する方法(当該方法:特開平11-12162号公報)がある。このような手法とすることで、成型性

を増大させながら、口腔内での崩壊性・溶解性を向上させている。しかし、この錠剤の表面層を加湿処理し速溶化する方法は、ハンドリングに必要な成型性は確保できているが、崩壊性・溶解性の面で凍結乾燥法に比較して劣っている(口腔内崩壊時間：約10秒)。さらに、打錠前に糖類を噴霧乾燥により非晶質化させる煩雑な工程が必要であり、かつ、表面処理工程(40℃、70%、30分あるいは25℃、50%、120分等)は煩雑であるだけでなく、多数の錠剤に特定の温度と湿度を均一にかけることは非常に困難であり、崩壊性・溶解性といった製品品質のばらつきにつながるものが懸念される。

「3. 使用する成分(処方)を限定する手法」の一例として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(以下、L-HP C)及び糖類(糖アルコールを含む)を組み合わせ成型し錠剤とする方法(当該方法：特開平11-43429号公報、特開2000-103731号公報)がある。L-HP Cの配合量を調整することで、成型性を上昇させながら、口腔内での崩壊性・溶解性を向上させている。L-HP C及び糖類(糖アルコールを含む)を組み合わせ成型し錠剤とする方法は、ハンドリングに必要な成型性は確保できるが、口腔内での崩壊性・溶解性の面で凍結乾燥法に比較して劣る(口腔内崩壊時間：17秒)。さらに、L-HP C及び糖類(糖アルコールを含む)を必ず添加する必要がある、加えて、使用するL-HP Cのヒドロキシプロポキシル基の含量が7.0～9.9重量%(L-HP Cのヒドロキシプロポキシル基の標準的な含量は5.0～16.0重量%)という非常に限定された成分である必要がある、汎用性に欠けると言える。

このように、従来の口腔内速溶崩壊錠は、崩壊性・溶解性を高くすると成型性が低下し、逆に、成型性を高くすると崩壊性・溶解性が低下していた。即ち、従来の口腔内速溶崩壊錠は相反する両物性の一方に優れるものの、もう片方は十分満足するものではなかった。さらに、その成分として、溶解性が良好で成型性も十分な糖類(糖アルコールを含む)をベースにすることが不可欠であった。

発明の開示

そこで、本発明者らは、口腔内での溶解又は／及び崩壊時間が早く、成型性も十分に確保できる速溶崩壊性成型品を提供することを課題とし、本発明を完成させた。本発明は更に、凍結乾燥や湿潤打錠といった、一般的な錠剤の製造法と異なる高コストな技術を利用することなく、かつ、打錠後に乾燥する工程、打錠後に加温する工程といった煩

雑な技術を利用することなく、更には、使用する成分(処方)を限定することなく、速溶崩壊性成型品を製造する技術をも提供する。

本発明者らは、従来の口腔内速溶崩壊錠が外側から内部まで同一組成で構成されているため、口腔内速溶崩壊錠の求められる崩壊性及び溶解性とそれに相反する成型性(錠剤強度)の両者を満足させることが困難であるという結論に達した。そこで、成型される成型品を内核と外層の2重構造(有核型成型品)にすることを考案し、本発明を完成させた。このような構造とすることで、強度の必要な外層だけに成型性を付与し、内核は非常に優れた溶解性又は／及び崩壊性を付与することを可能とした。また、2重構造化により内核と外層の構成成分を異なるものにすることが出来るので、溶解性又は／及び崩壊性に優れ、しかも成型性も十分に確保された有核型速溶崩壊性成型品を容易に製造することが可能となった。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品は、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を含み崩壊時間が1分以内である内核と、その外側に、成型性に富む成分を含み崩壊時間が1分以内である外層とを有し、成型品全体の崩壊時間が1分以内であることを特徴とする。ここで、更に、外層に溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を含有させることが好ましい。また、内核に溶解崩壊促進剤を含有させることが好ましい。また、本発明品においては、成型品の摩損度(25rpm, 4分)が5%以下であるような構成とすることが好ましい。尚、成型性に富む成分としては、好ましくは結晶セルロースが挙げられ、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としては、例えば、糖類、糖アルコール類として、好ましくはマンニトール、エリスリトール、ラクトースが挙げられる。

本発明においては、核を有する成型品を一度に成型できる方法、即ち、一体成型法、及び、そのための装置を考案して、内核と外層の2重構造を持つ錠剤を高生産性でかつ容易に成型できるようにした。すなわち、本発明の成型品は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段により、容易に製造することができる。このように、本発明の有核型速溶崩壊性成型品は、1台の打錠機で、一度に製造することができるため、従来のような煩雑な技術・工程を実施することなく、効率的に製造することができる。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法の第1例を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

第2図は、本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法の第2例を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

第3図は、本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法の第3例を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

第4図は、本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法の第3例の一部改変型を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

第5図は、本発明で使用する2重構造の杵の一例で、上杵を示す図で、(A)が縦断面図（右半分）及び模式図（左半分）、(B)が側面図である。第9図に対応する2重杵である。

第6図は、本発明で使用する2重構造の杵の一例で、上杵を示す、縦断面図（右半分）及び模式図（左半分）である。第10図に対応する2重杵である。

第7図は、一般的な回転式圧縮成型機の全体正断面図である。ただし、杵、立シャフト及びホッパーは断面として表示していない。

第8図は、本発明の回転式圧縮成型機の一態様における回転盤上を示す模式的な平面図である。

第9図は、本発明の回転式圧縮成型機の一態様で、回転盤を展開して上下の杵の作動メカニズムを示す、一部断面部分も含む模式図である。

第10図は、本発明の回転式圧縮成型機の一態様で、回転盤を展開して上下の杵の作動メカニズムを示す、一部断面部分も含む模式図であり、第9図における、外、中心杵の作動方式を、逆転させたものである。

第11図は、本発明の残留粉粒体除去装置を示す図で、(A)が鳥観図、(B)が上面図である。

第12図は、本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法及び装置により製造される成型品の一形態を示す図であり、(A)が側面図、(B)が上面図、(C)が縦断面斜観図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の有核型速溶崩壊性成型品とは、速やかに溶解又は／及び崩壊する成型品であり、具体的には、日本薬局方第14改正 一般試験法 崩壊試験法に従い崩壊試験を実施した時、その崩壊時間が1分以内である成型品である。この崩壊時間は、好ましくは30秒以内であり、更に好ましくは10秒以内である。口腔内速溶崩壊性成型品とする場合、実際の口腔内での溶解・崩壊時間は、口腔内での摩擦、舌による運動の付加により、前記崩壊試験法での崩壊時間と同等あるいはそれより早くなることを確認している。

尚、前記崩壊試験法を簡単にまとめると、次のようになる。試験器を受軸に取り付け、ビーカー中に入れ、1分間29～32往復、振幅53～57mmで滑らかに上下運動を行うように調節する。試験器が最も下がったとき、下の網面がビーカーの底から25mmになるようにし、ビーカーに入れる水の量は、試験器が最も下がったとき、試験器の上面が液の表面に一致するようにする。液の温度は $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保つ。試験器のガラス管に試料1錠を入れ、試験液に水を用い、補助盤を入れ、上下運動を行う。試料の残留物がガラス管内に認められなくなるまでの時間を測定し、崩壊時間とする。

本明細書における、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分とは、単一の成分又は溶解崩壊促進剤等を配合した複数成分混合物(造粒物である場合等も含む)160mgを直径8mmφの杵臼を用いて打錠圧100kg/錠で成型し、前記崩壊試験法に従い崩壊試験を実施した時、その崩壊時間が1分以内である成分または複数成分混合物である。

成型性とは、成型品強度を示すもので、摩損性、硬度等で示すことが可能であるが、本明細書では、後述する摩損度試験において、累積回転数を100回転とした場合の摩損度で、特に25rpm、4分の摩損度が5%以下である場合を成型性が高いと定義する。逆にその場合の摩損度が5%以上のものを成型性が低いと定義し、成型性が低い成型品を不完全成型品とする。また、本明細書における、成型性に富む成分とは、単一の成分又は賦形剤等を配合した複数成分混合物(造粒物である場合も含む)で160mgを直径8mmφの杵臼を用いて打錠圧300kg/錠で成型し、後述する摩損度試験において、25rpm、4分での摩損度が0.5%以下のものである。

ここで「摩損性」とは、通常製剤の技術分野で用いられる意味、すなわち成型された錠剤が、次工程であるコーティング、印刷、包装あるいは、市場・流通における振動や衝撃に耐えうるかどうかを知るため、回転ドラムを用いた摩損度試験機による錠剤重量

の減少量で評価されるパラメーターである。具体的には、日本薬局方第14改正の参考情報「錠剤の摩損度試験法」に準じて電動機付きドラム(内径 28.7 ± 4 mm)の回転数を、例えば1分間に24～26回転するように調節し、一定回転後の錠剤重量を測定し、その開始時錠剤重量に対する減少量の百分率を計算したものを摩損度としている。

また、硬度は、前述したように錠剤の硬さを評価する1つの指標であるが、本発明品のように錠剤が2重構造になっている場合、医薬や食品分野で、通例用いられる圧縮破壊試験法で錠剤全体の成型性を評価するのは適切でない。そこで、本明細書においては、成型性の評価は摩損度試験を主とし、硬度の評価は、錠剤がハンドリングに支障をきたさない硬さであることを確認する程度としている。

更に、本明細書においては、医薬品における活性成分(有効成分、主成分)、食品における主成分、その他成型品において主たる作用を発現するための成分を「主成分」と表現し、主成分以外の成分、即ち、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤等、通常製剤技術分野で常用される種々の添加剤をまとめて広義に「賦形剤等」と表現する。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品は、外層には、成型性に富む成分が含まれており、好ましくは、更に、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を含む。一方、内核には、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分が含まれており、場合によっては、更に、溶解崩壊促進剤を含む。内核、外層に用いるこれらの成分は、前述の崩壊時間の目標を満たす成分であり、即ち、内核、外層のそれぞれの崩壊時間及び成型品全体の崩壊時間が1分以内、好ましくは30秒以内、更に好ましくは1.0秒以内となる成分である。また、本発明の成型品の摩損度(25 rpm, 4分)は、5%以下であることが好ましく、更に好ましくは1%以下、また更に好ましくは0.5%以下である。即ち、内核、外層に用いる成分は、当該摩損度の基準を満たす成分とすることが好ましい。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品は、基本的には、内核に溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を含み、外層に成型性に富む成分を含むという2重構造を特徴としている。従って、外層に含有させる成型性に富む成分で成型品全体の成型性を確保でき、内核には、一般的には成型性に乏しい溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を多量に含有させることを可能にしている。特に外層については、成型性を維持しながら、前記崩壊時間の基準を満たす必要があるため、外層が厚い場合は、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分が必要となり、その必要量は、外層の厚さと平行になる。また、内核には、溶解崩壊促

進剤を加えることで、更に溶解性又は／及び崩壊性を向上させることが可能な場合もある。尚、溶解崩壊促進剤を使用する場合としては、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分に更に溶解崩壊促進剤を加える場合と、溶解性又は／及び崩壊性の不十分な成分に溶解崩壊促進剤を加えることにより、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分とする場合とがある。

外層に含有させる成型性に富む成分とは、例えば、ソルビトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン等が挙げられる。中でも、好ましくは、ソルビトール、結晶セルロースであり、更に好ましくは、結晶セルロースである。

内核又は場合によっては外層に含有させる溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としては、特に口腔内で速溶崩壊性が期待でき、医薬品分野や食品分野において汎用される賦形剤である、糖類、糖アルコール類が一般的である。具体的には、グルコース、キシロース、ラクトース、シュクロース、マルトース、キシリトール、マンニトール、マルチトール、エリスリトール、ラクチトール等が挙げられる。外層用としては、好ましくは、ラクトース、マンニトール、エリスリトールである。また、内核用としては、好ましくは、キシロース、ラクトース、マルトース、キシリトール、マンニトール、エリスリトールであり、更に好ましくは、キシロース、キシリトール、エリスリトールである。

内核に溶解崩壊促進剤を含有させる場合、溶解崩壊促進剤としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコール等が挙げられる。中でも、好ましくは、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、クロスポビドンであり、更に好ましくはトウモロコシデンプンである。

外層、内核に含まれるこれらの成分は、一般に賦形剤等として使用可能な成分であれば特に限定されるものではない。前記例示した成分の中から複数成分を選択して含有させることもできる。また、前述の、成型性に富む成分、溶解性又は／及び崩壊性に富む

成分及び溶解崩壊促進剤は、通常、主成分以外の成分であり、賦形剤等として使用されているが、これらの成分を主成分として含むような特殊な態様とすることもできる。

内核において、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分に更に溶解崩壊促進剤を配合する場合、その配合割合は、例えば、内核の直径が6 mm ϕ 、打錠圧力が500～2000 kg／錠の場合、19：1～3：7が好ましく、更に好ましくは19：1～7：3である。ただし、速溶崩壊性成型品に適したこの配合割合は、成型品の大きさ、打錠圧力によって影響を受けるので、当該比率の範囲に限定されるものではない。

外層において、成型性に富む成分に更に溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を配合する場合、その配合割合は、例えば、内核の直径が6 mm ϕ 、外層の直径が8 mm ϕ 、打錠圧力が500～2000 kg／錠の場合、7：1～2：6が好ましく、更に好ましくは6：2～4：4である。ただし、速溶崩壊性成型品に適したこの配合割合は、成型品の大きさ、打錠圧力、外層の厚さによって影響を受けるので、当該比率の範囲に限定されるものではない。尚、外層が厚い場合は、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分の配合割合を高め、外層が薄い場合は、成型性に富む成分の配合割合を高くすることになり、外層が極端に薄い場合は、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分が不要となる場合もある。

前述のように、内核、外層において成分を配合する具体例としては、例えば、内核成分がエリスリトールとトウモロコシデンプンの組み合わせの場合に、外層成分の組み合わせとしては、結晶セルロースとマンニトールの組み合わせ、結晶セルロースとエリスリトールの組み合わせ、結晶セルロースとラクトースの組み合わせ等が挙げられる。ここで、エリスリトールの粒子径は、例えば、内核の直径が6 mm ϕ 、外層の直径が8 mm ϕ 、打錠圧力が500～2000 kg／錠の場合、好ましくは75 μ m(200 mesh)以上であり、更に好ましくは150～710 μ m(22～100 mesh)である。

尚、内核に使用する成分は、溶解性又は／及び崩壊性の不十分な成分に、溶解崩壊促進剤を混合する、又は、乾燥若しくは湿潤状態において造粒等の工程を行うことで、当初の基本特性とは異なる溶解性又は／及び崩壊性に富む成分とすることができる。また、溶解性又は／及び崩壊性の不十分な成分（複数成分配合の場合を含む）を打錠した後、成型品に加温又は／及び加湿を行い、その表面のみあるいは成型品内部まで添加成分の改質を行うことで、最終的に、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を含有させたのと実質同一の状態とすることもでき、このような場合も、本発明の技術的範囲とする。

また、外層に使用する成分は、成型性の不十分な成分に、賦形剤等を混合する又は、乾燥若しくは湿潤状態において造粒等の工程を行うことで、当初の基本特性とは異なる成型性に富む成分とすることができる。また、成型性の不十分な成分（複数成分配合の場合を含む）を打錠した後、成型品に加温又は／及び加湿を行い、その表面のみあるいは成型品内部まで添加成分の改質を行うことで、最終的に、成型性に富む成分を含有させたのと実質同一の状態とすることもでき、このような場合も、本発明の技術的範囲とする。

このように、本発明の有核型速溶崩壊性成型品においては、成型品を2重構造にして、成型性に富む成分を偏在させることにより、溶解性又は／及び崩壊性の改善と成型性の改善（成型性向上は溶解性又は／及び崩壊性を悪くする）という相反する現象を解決している。すなわち、成型性に富む成分を外層に偏在させることで、外層のみで成型性を維持し、内核が不完全成型物からなる成型品とすることができる。ここで不完全成型物とは、前記定義に示すように、25rpm、4分の摩損度が5%以上の成型品である。本発明の有核型速溶崩壊性成型品においては、内核の成型性を更に下げることが可能であり、内核を、25rpm、1分の摩損度が5%以上の成型品とすることもできる。外層の成型性は、成型品全体の成型性に他ならないが、25rpm、4分の摩損度が5%以下であれば、成型性に問題はない。尚、外層の成型性は、成型品の用途によって許容レベルがさらに厳しくなることもある。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品は、一体成型で製造されるため、従来の有核型成型品のような核の位置のずれがなく、外層を極めて薄くすることが可能である。特に外周層の厚さをすべての部分において1mm以下、また0.9mm以下、更に0.5mm以下とすることを可能とした。この外層の薄層化も、成型品の溶解性又は／及び崩壊性の改善に貢献している。ここで、外周層とは、中心杵と臼の隙間によって決まる部分であり、成型品直径面（加圧方向と垂直な面）に対して垂直な面で構成される成型品の側面部分における外層部分と定義する（図12の80）。成型品外層の上下部分の厚みは、従来の有核錠の製造技術においても、供給する粉粒体の量で調節可能であるため、ここではあえて、成型品の厚みを外周層の厚みとすることで、本発明の優位性を示している。ここで、一体成型とは、1組の臼と杵のみを用いて、一連の工程により圧縮成型することである。従来の有核型成型品が、あらかじめ内核を成型し、それを成型工程の途中に

供給することにより製造していたため、それに対比する意味合いを持つ。

本明細書の有核型速溶崩壊性成型品は、様々な分野において利用可能であるが、特に、経口摂取する成型品、即ち、口腔内速溶崩壊性成型品として最適である。

以下に、本発明の有核型速溶崩壊性成型品を医薬品に用いる場合について、更に詳細に述べる。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品の形状は、掴み易い、または、服用時違和感の無い形状であればよく、その形状は特に限定されないが、一般的な医薬品と同様、円形もしくは楕円形の製剤とするのが好ましい。またその大きさは、口腔内に挿入可能で、咀嚼に困難を伴わない程度であればよい。例えば、円形錠であれば25 mmφ以下程度であればよく、4～25 mmφ、好ましくは6～16 mmφ、さらに好ましくは8～12 mmφになるよう設計すればよい。

内核の形状は、後記製造方法に記載した杵の杵先形状に依存するものであるが、前記有核型速溶崩壊性成型品の形状に準ずる。内核の大きさは、成型品全体の大きさに依存する 경우가多く、内核の成型工程を円滑に行うためには、小さすぎるのは好ましくない。また、成型品の溶解性又は／及び崩壊性を改善するためには、外層の成型に支障がない範囲で外層に対して内核を大きくするのが好ましい。よって内核は、円形錠であれば24 mmφ以下程度であればよく、3～24 mmφ、好ましくは5～15 mmφ、さらに好ましくは7～11 mmφになるよう設計すればよい。尚、内核は、後述のように、必要に応じて、複数のパーツに分けることもできる。

外層の厚さは、内核の大きさに応じて、摩損性が低く、成型品の形状が外層により保持できる厚さに設定すればよく、0.2～2 mmの範囲内で設定するのが適当と考えられる。口腔内における速溶崩壊性を高めるためには、必要以上に外層部分の成型性(錠剤強度)を上げない方がよい。そのため、外層の厚さは、摩損性の問題が出ない、すなわち、成型品形状が保持できる範囲で、できるだけ薄くするのが好ましく、0.5～1 mmに設定するのが現実的で好ましいものと考えられる。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品においては、医薬活性成分等の主成分は、通常は内核に含有させるが、必要に応じて、外層に含有させることもできる。また、本発明成型品の外層及び内核には、前記載と一部重複するが、前述の成分以外にも、所望により、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤等(これらをまとめて賦形剤等と定義済)、

通常製剤技術分野で常用される種々の添加剤を配合してもよい。その添加量は、製剤技術分野で常用されている知見に基づく範囲で、問題なく使用することができる。また、外層及び／又は内核に通常製剤技術分野で常用される甘味剤、着香剤等を配合して味や香りをつけることにより、良好な服用感を得ることもできる。

尚、内核、外層に含有させる成分は、そのまま使用することができるが、一旦常法により造粒して造粒粒状物を調製し、必要に応じて整粒して使用することもできる。また、造粒粒状物は、主成分を不活性な担体上に結合剤とともにコーティングして調製することもでき、医薬品活性成分においては更に、造粒粒状物を、必要に応じて、徐放性被膜、タイムラグ被膜、腸溶性被膜、胃溶性被膜、水溶性被膜等でコーティングしてもよい。これらの被膜成分を含む場合、例えば、徐放性有核型口腔内速溶崩壊性成型品、腸溶性有核型口腔内速溶崩壊性成型品となる。

次に、本発明の有核成型品の製造方法について、以下に説明する。本明細書においては、特に慣用的に粉末という用語を使用する部分を除き、粉末及び顆粒を含むすべての成型材料を表す用語として、粉粒体という用語を使用する。尚、本製造方法については、本件優先日には未公開であるが、優先権主張出願時には公開されているWO 01/98067に詳細に説明されている。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用いることにより、製造することができる。ここで、通常は、更に下杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である杵を使用する。

当該製造方法は、内核用粉粒体と外層用粉粒体のそれぞれの供給工程と、内核用粉粒体及び／又は外層用粉粒体の圧縮成型工程と、内核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む、有核成型品の製造方法である。ここで、内核用粉粒体及び／又は外層用粉粒体の圧縮成型工程は、仮圧縮とすることが好ましい。また、外層用粉粒体の供給工程は、通常2回以上行われる。また、この場合、杵先の形状次第では、更に、下外杵上及び／又は成型品上に残る残留粉粒体を除去する工程を、実施する必要がある、または、実施するのが好ましい場合もある。

前記本発明の成型品の製造方法の好ましい態様は、臼の上下両方向に杵を有し、上下いずれの杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用い、下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に外層用粉粒体を供給する外層供給工程1、下外杵に囲まれ前工程で供給された外層用粉粒体上の空間に内核用粉粒体を供給する内核供給工程、前工程までに供給された外層用粉粒体と内核用粉粒体を圧縮成型する外層内核成型工程、更に、臼内の前工程で成型された外層内核成型品上及びその回りの空間に外層用粉粒体を供給する外層供給工程2、前記外層内核成型品と外層用粉粒体を圧縮成型する全体成型工程を含む、有核成型品の製造方法と表現される。ここで、成型材料として通常の粉粒体を使用する場合は、外層用粉粒体と内核用粉粒体のコンタミネーションを防止し、外層部位と内核部位の区別を明瞭にするという観点から、外層供給工程1の直後に、外層用粉粒体を圧縮成型する外層成型工程を実施することが好ましい。また、外層内核成型工程と、前述の外層成型工程における圧縮操作は、仮圧縮とすることが好ましい。この場合に出来上がった成型品は仮成型品と言うことができ、成型品とは仮成型品をも含む。また、全体成型工程の圧縮操作は、本圧縮のみでも可能であるが、予備圧縮（仮圧縮）の後に本圧縮とすることが好ましい。このように、仮圧縮を行うのは、最終的に出来上がった成型品の一体性を高め、耐摩損性に優れた成型品の製造を可能とするためである。

本発明はまた、複数の内核を有する有核型速溶崩壊性成型品の製造も可能である。前記態様の製造方法は、その一部の工程を繰り返すことにより、容易に複数の内核を有する有核型速溶崩壊性成型品を製造することを可能とする。即ち、内核用粉粒体を供給する内核供給工程の後に、更に、下外杵に囲まれ前工程までに供給された粉粒体上の空間に内核用粉粒体又は外層用粉粒体を供給する内核又は外層供給工程を1度以上実施する、外層内核繰り返し供給工程を実施することで、容易に複数の内核を有する有核型速溶崩壊性成型品を製造することができる。ここで、外層用粉粒体を供給するか内核用粉粒体を供給するかは必要に応じて選択でき、外層内核繰り返し供給工程として、内核用粉粒体の供給を実施すれば、2つの内核が連続して存在する有核型速溶崩壊性成型品を製造することができる。また、外層内核繰り返し供給工程として、外層用粉粒体の供給、内核用粉粒体の供給を順に実施すれば、2つの内核が外層により分離して存在する有核

型速溶崩壊性成型品を製造することができる。勿論、ここで外層用粉粒体の代わりに、内核用粉粒体から主成分のみを除いた粉粒体を供給して、2つの内核を分離することもできる。本工程を更に何度も繰り返すことにより、容易に多核有核型速溶崩壊性成型品を製造することも可能である。尚、外層内核繰り返し供給工程においても、前述のように、成型材料として通常の粉粒体を使用する場合は、各粉粒体の供給の都度、圧縮成型行程を実施することが好ましい。

本発明の成型品の製造方法の最も好ましい態様と考えられる第1例を、主に図1をもとに以下に詳細に説明する。尚、ここでは、途中の圧縮操作として仮圧縮を用いた方法とし、第一外層OP1用粉粒体の仮圧縮操作は、省略せずに実施している。また、第一外層OP1用粉粒体、第二外層OP2用粉粒体等の表記は、異なる粉粒体を意味するために使用されているのではなく、部位を区別するために便宜的に用いている。

まず、下中心杵5Aを低下させた状態で（図1A）、下外杵5Bにより囲まれる下中心杵5A上の第一外層用空間201Aに、第一外層OP1用粉粒体を供給する（図1B）。必要に応じて下中心杵5Aを上昇させて、余剰の第一外層用粉粒体を臼外に排出した後、上中心杵4A及び下中心杵5Aを互いに相寄る向きに移動仮圧縮し（図1C）、第一外層を仮成型する。

次に、第一外層OP1の仮成型品を、下中心杵5Aと下外杵5Bにより保持したまま、必要に応じて下中心杵5Aを低下させ、下外杵5Bにより囲まれる第一外層OP1仮成型品上の内核用空間202Aに内核NP用粉粒体を供給する（図1E、F）。その後、必要に応じて下中心杵5Aを上昇させて、余剰の内核用粉粒体を臼外に排出した後、上中心杵4A及び下中心杵5Aを互いに相寄る向きに移動仮圧縮し（図1G）、第一外層仮成型品と内核を仮成型する。

更に、第一外層と内核の仮成型品を、下中心杵5Aと下外杵5Bにより保持したまま、下杵（下中心杵5Aと下外杵5Bの両者もしくは下外杵5B）を低下させ（図1I）、臼3内の第一外層と内核の仮成型品上及びその回りの第二外層用空間203Aに第二外層OP2用粉粒体を供給する（図1J、K）。第一外層仮成型品上に保持していた内核の仮成型品が、外層用粉粒体と外層仮成型品で完全に包含された状態にし（図1K）、必要に応じて余剰の第二外層OP2用粉粒体を臼3外に排出する（図1L）。尚、ここで、先に下外杵5Bを充分下げておいて、第一外層と内核の仮成型品を見かけ上押し上げた状態にしてから、第二外層OP2用粉粒体を供給することもできる。その後、上杵（上中心杵4Aと上外杵4B）

及び下杵（下中心杵5Aと下外杵5B）を互いに相寄る向きに移動し、第一外層と内核と第二外層とからなる成型品全体を、必要に応じて予備圧縮（仮圧縮）を行い、最終的に本圧縮を実施する（図1M）。（全体成型工程）

図1Nは、完成した成型品を取り出す工程である。

尚、外杵の先端部（6B、7B）は、図12に示す完成品の円周上の縁76に相当し、成型品の形態によっては、平らであることもあるが、図1のように平らでない場合は、外層用粉粒体と内核用粉粒体のコンタミネーションを防止するために、更に、第一外層0P1の供給後、又はその圧縮成型時（仮成型時）もしくはその後、及び、内核NPの供給後、又は第一外層0P1と内核NPの圧縮成型時（仮成型時）もしくはその後に、下外杵上7Bに残る残留粉粒体57（57A、57B）を除去する工程（図1D、H）を追加するのが好ましい。本除去工程は、圧空噴射と吸引（図11の装置）、又は、ブラッシング、スクレッパー等、もしくはそれらの組み合わせにより、実施することができる。これらを残留粉粒体除去手段という。

次に、本発明の成型品の製造方法の第2例であるが、この第2例は、図2に示すように、先にポット状の第一外層仮成型品を作り、その中に核用粉粒体を入れて、最後に再度外層用粉粒体を供給して製造する方法である。本法では、第一外層仮成型品上部に付着した内核用残留粉粒体57Bを除去する工程（図2F）を追加するのが好ましい。また、本法は、下杵を2重でない通常杵としても実施可能で、粉粒体の充填に若干問題はあるが、内核が少量の場合は、問題なく実施できる。

次に、本発明の成型品の製造方法の第3例であるが、第3例は、図3に示すように、先に核を成型して上杵中に持ち上げてから第一外層を供給し、その上に核を戻して、更に第二外層を供給する方法である。本法は、図4のような核用粉粒体の供給方法とすることもできる。

尚、前記本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法の第3例は、図4に示すように、下中心杵5A上の下外杵5Bにより囲まれる空間に内核NP用粉粒体を充填し、上杵（上中心杵4A及び上外杵4B）を降下させ、下外杵5B内の内核NP用粉粒体を上外杵4B内に移すことも可能である。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、好ましくは上杵と下杵の両方が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外

杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段により、実施することができる。通常は下杵も、上杵と同様の2重構造からなる杵を使用するが、前述の第2例のように、通常杵でも実施可能な方法もある。

このような圧縮成型手段としては、後記本発明の回転式圧縮成型機が挙げられるが、基本的には、少なくとも上杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなる杵である、上・下の杵と臼とがあれば、油圧式プレス機等により簡単に実施することができる。すなわち、本発明の工程順序に従い、上下の杵、もしくは中心杵、外杵を手動及び／又は自動にて所定位置まで動かし、目的とする粉粒体(外層用粉粒体、内核用粉粒体)を充填した後、油圧式プレス機にて、上下から挟み込むように押圧する本発明の工程順序に従った一連の工程を行うことにより、簡単に実施することが出来る。尚、既述のように、通常は、下杵も上杵同様の2重構造からなる杵を使用することになる。2重構造の杵については、後記説明及び図5、6を参照する。

本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法は、以下に記載するような本発明の有核成型品の製造装置を使用して実施することもできる。

本発明の有核成型品の製造装置は、従来から一般に用いられる回転式圧縮成型機、即ち、回転可能な回転盤を有し、該回転盤に臼孔を有する臼を設けるとともに、臼の上下両方向に、上杵及び下杵を上下摺動可能に保持させておき、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動させて、杵先を臼内に挿入した状態で押圧することにより、臼内に充填した粉粒体の圧縮操作を行う回転式圧縮成型機の機構及び構造の基本部分を採用している。更に、少なくとも上杵を、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能な2重杵とし、当該2重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有し、前記本発明の有核成型品の製造方法の一連の工程を実施できるように組み上げられている。

即ち、本発明の有核成型品の製造装置は、回転可能な回転盤を有し、該回転盤に臼孔を有する臼を設けるとともに、臼の上下両方向に、上杵及び下杵を上下摺動可能に保持させておき、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動させて、杵先を臼内に挿入した状態で押圧することにより、臼内に充填した粉粒体の圧縮操作を行う回転式圧縮成型機に

において、少なくとも上杵を、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能な2重杵とし、当該2重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有し、同一回転盤上において、内核用粉粒体と外層用粉粒体のそれぞれの供給部位と、内核用粉粒体及び／又は外層用粉粒体の圧縮成型部位と、内核を含有する成型品全体の圧縮成型部位を備えることを特徴とする、有核成型品の製造装置である。本製造装置においては、通常、外層用粉粒体の供給部位は2箇所以上存在する。

尚、本発明の有核成型品の製造装置においては、通常は、更に下杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能な2重杵を使用し、当該2重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有している。

また、通常、回転式圧縮成型機においては、成型材料としては粉粒体を使用するが、その場合、杵先の形状次第では、下外杵上及び／又は成型品上に残る残留粉粒体を除去する、本発明の残留粉粒体除去装置を有する場合もある。

本発明の有核成型品の製造装置の好ましい態様について、更に具体的に記載すれば、上下両方の杵を、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能な2重杵とし、当該2重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有し、下外杵により囲まれる空間に第1粉粒体を供給する部位と、それに続く、上中心杵及び下中心杵による第1粉粒体の圧縮成型部位と、下外杵により囲まれる空間に第2粉粒体を供給する部位と、それに続く、上中心杵及び下中心杵による第2粉粒体の圧縮成型部位と、臼内の空間に最終粉粒体を供給する部位と、それに続く、上下の中心杵と外杵で成型品全体を圧縮成型する部位とを有することを特徴とする回転式圧縮成型機である。

本発明の有核成型品の製造装置を更に詳細に説明するために、まず、従来からある回転式圧縮成型機から順次説明する。

回転式圧縮成型機は、図7に示すように、例えば、シャフト駆動のものにおいては、本体フレーム111の中央部に、軸受100により軸支された立シャフト101が配置してあり、この立シャフトはモータ102により回転駆動力を伝達され、この立シャフト近傍に、二

つの機能部分に分けられる回転盤103が固定されている。さらに、回転盤を挟むように、その上側部分に設けられて上杵を上下摺動可能に保持する上杵保持部104と、その下側部分に設けられて下杵を上下摺動可能に保持する下杵保持部105とが設けられ、回転盤103上には、臼114を着脱可能に嵌装するための臼取付孔106を同一円周上に複数個設けてなる臼部が存在する。上杵保持部104と下杵保持部105には、上杵及び下杵を摺動移動可能に保持する杵保持孔107が、それぞれ複数穿設されている。この回転盤において、下杵108と上杵109と臼114とが、各中心線を一致させて上下に配置されるように、それぞれの杵保持孔107と臼取付孔106が穿設されている。上杵109及び下杵108の軌道接触部位に対応する軌道110がそれぞれ設けてあり、この軌道上を後述する各カム等に係合案内させて、上下動するように構成してある。また、臼114には上杵109、下杵108の杵先を挿入させるための臼孔113が上下に貫通させてある。尚、図7において、112は圧縮ロール、115はホッパーである。

回転式圧縮成型機は、他に、シャフト駆動ではなく、回転盤にギヤを持つことで回転駆動力が伝達される、外接ギヤ駆動(エクスターナルギヤ方式)や内接ギヤ駆動(インターナルギヤ方式)のものも存在する。

次に、本発明で使用される2重構造の杵とその付随部分について説明する。

本発明で使用される2重杵は、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵を有し、外杵外形が臼の内形に略同一であり、更には中心杵外形が内核の外形及び外杵内形に略同一な2重杵である。更に、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに、圧縮操作が可能である。ここで、中心杵と外杵は、両者が連動して摺動する部分を除くと、基本的にはそれぞれが独立して摺動可能である。

一例としては、図9に対応する杵で、図5に示すような構造であり、中心杵4A、外杵4B、外杵圧縮ヘッド78、中心杵圧縮ヘッド79、外杵上下摺動調節ロール74を有している。圧縮工程において、圧縮面積の大きい錠剤中心部分の圧縮を、中心杵圧縮ヘッド79を圧縮ロール(44、46、48、50 図9)により押圧することで行い、錠剤外周部分の圧縮を、外杵圧縮ヘッド78を圧縮ロール(67、69 図9)により押圧することで行う。このようにして、中心杵、外杵の圧縮操作を可能にしている。また、中心杵と外杵の圧縮ロール接触部位(外杵圧縮ヘッド78と中心杵圧縮ヘッド79)を上下に離すことにより、中心杵用と外杵用の圧縮ロールが干渉することを防止している。

また、中心杵の上下摺動運動は、主として中心杵軌道と中心杵底部37（中心杵圧縮ヘッド79と同一部位）により通常の方法で制御しているが、外杵の上下摺動運動を可能とするため、外杵軌道と直接接触する上下摺動調節ロール74を設けている。好ましくは、該ロール内にベアリング77を複数配することで、該ロールを回転可能とし、外杵のスムーズな上下摺動運動を可能としている。ここで、この上下摺動調節ロール74を外杵圧縮ヘッド78の外側に配し、上下摺動調節ロール74と外杵圧縮ヘッド78を分離することで、圧縮時に圧縮ロールが外杵圧縮ヘッド78のみに加圧し、上下摺動調節ロール74には直接加圧しない構造とし、上下摺動調節ロール74内のベアリング77が破損することを防止している。圧縮操作においては、より中心杵側にて外杵への加圧ができることから、圧縮ロールからの圧力を効率的に粉粒体に伝達することを可能としている。

図5は上杵であるが、下杵についても、2重構造の杵を使用する場合は同様である。下杵も2重構造の杵とする場合の上杵との相違点は、下杵は臼内に挿入される杵先部分が長くなること、上と下の杵の動きが異なるため、杵の動きを規定する部分（杵内部の空間等）が異なること等である。

本発明で使用される2重杵は、他に、図10に対応する2重杵で、中心杵、外杵のそれぞれの動きを逆に制御する杵も考えられる。すなわち、当該杵は、中心杵の動きを上下摺動調節ロールと軌道にて制御し、外杵の動きを杵底部（外杵圧縮ヘッド80と同一部位）と軌道にて制御するものであり、図6に示すように、外杵本体に開口部（外杵開口部85）があり、ここから、中心杵と一体になっている中心杵圧縮ヘッド81及び中心杵上下摺動調節ロール82が飛び出した構造になっているのが特徴である。当該杵についても、中心杵、外杵のそれぞれの動きを逆に制御していること以外は、上記図5の杵と同様のことが当てはまり、説明は省略する。

次に、本発明の有核成型品の製造装置、即ち回転式圧縮成型機として、前記本発明の製造方法第1例（図1）に対応する装置の1態様について、主に図8、9、及び、必要に応じて図1を用い、その各部の動きと共に詳細に説明する。尚、ここでは、成型材料として通常用いる粉粒体を使用する態様を示している。

回転盤上で見ると、図8に示すように、粉粒体供給部8、9、10、粉粒体充填部11、12、13、粉粒体擦切部14、15、16、圧縮成型部17、18、19、20、残留粉粒体除去部21、22、及び、製品取出部23が、回転盤1の回転方向に沿って設置されている。

各機構に分けて説明するならば、粉粒体供給部（8、9、10 図8）は、供給する粉粒体の順番により、第一外層OP1用粉粒体を供給する部位8、内核NP用粉粒体を供給する部位9、および第二外層OP2用粉粒体を供給する部位10に分けられ、それぞれの粉粒体を満たしたホッパー24、25、26からの自然落下もしくは、定量供給機（図示せず）による粉粒体供給がなされる。

粉粒体供給部により供給された各粉粒体は、次に粉粒体充填部（11、12、13 図8）に送り込まれる。粉粒体充填部は、第一外層OP1、内核NP、第二外層OP2に用いる各粉粒体を、第一外層用空間201A、内核用空間202A、又は第二外層用空間203A内（図1参照）に充填するための部位である。ここは、粉粒体供給部から供給されたそれぞれの粉粒体を、回転盤1上に設けられ粉粒体貯留と粉粒体供給の両機能を持ったオープンフィードシュー27、28、29にて一定量に保持し、下中心杵5Aをフレーム34に設けた低下器30、31、32により、また、場合によっては、下外杵5Bを下外杵軌道36に設けた低下器33により降下させることで、フィードシュー27、28、29に保持された粉粒体を、第一外層用空間201A、内核用空間202Aまたは第二外層用空間203A内（図1参照）に導入するようにしたものである。尚、図9においては、第三オープンフィードシュー29が、他のオープンフィードシューより大きく記載されているが、これは詳細に記載するためである。また、オープンフィードシューの代わりに、攪拌羽根を用いて粉粒体を臼内に強制充填する攪拌フィードシュー（前記オープンフィードシューと同じ位置に設置される。図示せず）を用いることもできる。

詳述すれば、第一外層OP1用粉粒体の充填は、回転盤1上の第一オープンフィードシュー27内で、下中心杵5Aを降下させることにより行う（図1A、B）。ここでは、下外杵5Bは、下外杵最先端部が回転盤1の表面と同じ高さとなるよう設置された下外杵軌道36上を、下外杵上下摺動調節ロール73を用いて移動させることにより、回転盤との高さを一定に保持する。一方、下中心杵5Aは、フレーム34上に設けた下中心杵軌道35上を、下中心杵底部37（図5の中心杵圧縮ヘッド79と実質的に同一部位）により移動させ、さらに、下中心杵軌道35上に設けた第一中心杵低下器30を用いて、所定の位置に調節する。こうして、下外杵5Bに囲まれる下中心杵5A上の第一外層用空間201A内に、第一外層OP1用粉粒体を導入するものである。

次に、内核NP用粉粒体の充填は、回転盤1上の第二オープンフィードシュー28内で、

第一外層OP1と同様に、下中心杵5Aのみを降下させることにより行う（図1E、F）。ここでは、下外杵5Bは、下外杵最先端部が回転盤1の表面と同じ高さとなるよう設置された下外杵軌道36上を、下外杵上下摺動調節ロール73を用いて移動させることにより、回転盤との高さを一定に保持する。一方、下中心杵上端面7A上に第一外層仮成型品を保持した下中心杵5Aは、フレーム34上に設けた下中心杵軌道35上を、下中心杵底部37により移動させ、さらに、下中心杵軌道35上に設けた第二中心杵低下器31を用いて降下させる。こうして、下外杵5Bに囲まれる第一外層仮成型品上の内核用空間202A内に、内核NP用粉粒体を導入するものである。

更に、第二外層OP2用粉粒体の充填は、回転盤1上の第三オープンフィードシュー29内で、仮成型した第一外層OP1と内核NPを保持したままの下中心杵5Aと下外杵5Bの両者を、もしくは下外杵5Bを降下させることにより行う（図1I、J）。ここでは、下外杵5Bは、下外杵軌道上36に設けた下外杵用低下器33を用いて降下させる。また、下中心杵5Aは、フレーム34上に設けた下中心杵軌道35上を、下中心杵底部37により移動させ、下中心杵軌道35上に設けた第三中心杵低下器32を用いて降下させる。こうして、下中心杵5Aと下外杵5Bの両者、もしくは下外杵5Bのみを降下させることにより、臼3内の第一外層OP1と内核NPの仮成型品上及びその回りに生じる第二外層用空間203A内に、第二外層OP2用粉粒体を導入するものである。

粉粒体充填部で粉粒体が充填された臼、杵は、次に、粉粒体擦切部（14、15、16 図8）に入る。粉粒体擦切部は、上記のように供給された、第一外層OP1用粉粒体、内核NP用粉粒体、第二外層OP2用粉粒体のそれぞれを、一定量に調節する。即ち、下外杵軌道36、下中心杵軌道35により、下中心杵5Aもしくは、下中心杵5Aと下外杵5Bの両者を所定位置まで上昇させて、所定の空間から溢れ出した余剰の各粉粒体を、擦切板38、39、40により擦り切り、除去するようにしたものである。

詳述すれば、第一外層OP1用粉粒体の擦切は、回転盤1上の第一オープンフィードシュー27に付属の擦切板38にて行われる。ここでは、下外杵5Bの最先端部が回転盤1の表面と同じ高さとなる状態で、下中心杵5Aを所定位置まで上昇させて、第一外層用空間201Aに充填された第一外層OP1用粉粒体の余剰分を、該空間から溢れ出させる。さらに、溢れ出した第一外層OP1用粉粒体を、オープンフィードシュー27に付属した擦切板38により擦り切り、充填された第一外層OP1用粉粒体を一定量に出来るよう構成したものであ

る(図1Bの前)。

次に、内核NP用粉粒体の擦り切りも、第一外層の場合と同様に、回転盤1上の第二オープンフィードシュー28に付属の擦切板39にて行われる。ここでは、下外杵5Bの最先端部が回転盤1の表面と同じ高さとなる状態で、下中心杵5Aを所定位置まで上昇させて、内核用空間202Aに充填された内核NP用粉粒体の余剰分を、該空間から溢れ出させる。さらに、溢れ出した内核NP用粉粒体を、第二オープンフィードシュー28に付属の擦切板39により擦り切り、充填された内核NP用粉粒体を一定量に出来るよう構成したものである(図1Fの前)。

また、第二外層OP2用粉粒体の擦り切りも、第一外層、内核の場合と同様に、回転盤1上の第三オープンフィードシュー29に付属の擦切板40にて行う。ここでは、下中心杵5Aを、または、下中心杵5A及び下外杵5Bの両者を、所定位置まで上昇させることにより、下中心杵5Aと下外杵5Bにより保持していた第一外層と内核の仮成型品を、臼3に供給された第二外層OP2用粉粒体内に押し上げ、余剰の第二外層OP2用粉粒体を溢れ出させる。さらに、溢れ出した第二外層OP2用粉粒体を、第三オープンフィードシュー29に付属の擦切板40により擦り切り、充填された第二外層OP2粉粒体を一定量に出来るよう構成したものである(図1Kの後)。

粉粒体が所定量に充填された臼、杵は、次に、圧縮成型部(17、18、19、20 図8)に入る。圧縮成型部は、所定部位に所定量供給された第一外層OP1用粉粒体、内核NP用粉粒体、第二外層OP2用粉粒体のいずれか、もしくはこれら(仮成型品も含む)の2つ以上の組み合わせを、フレーム34に保持されている圧縮ロール(44~51、67~70)にて、仮圧縮もしくは本圧縮を行うものである。

詳述すれば、第一外層OP1用粉粒体または、第一外層OP1仮成型品と内核NP用粉粒体の仮圧縮は、上中心杵4Aと下中心杵5Aの押圧によって行われる。ここでは、上中心杵軌道52上に具備した上中心杵降下カム41、42により上中心杵4Aを降下させ、好ましくは、併せて、上外杵軌道56上に具備した上外杵降下カム53、54により上外杵4Bも所定位置まで降下させ、上中心杵4A杵先を、臼3内の下中心杵5A上、下外杵5Bにより囲まれる空間に挿入させる。このようにして、所定の空間内に充填された、第一外層OP1用粉粒体、または第一外層OP1仮成型品と内核NP用粉粒体を上下から拘束し、上仮圧縮ロール44、46と下仮圧縮ロール45、47により挟み込むように押圧することによって、仮成型品を成型

する(図1C、図1G)。

また、第一外層OP1と内核NPの仮成型品と第二外層OP2用粉粒体の予備圧縮(仮圧縮)は、上中心杵4A及び上外杵4B(上杵)と、下中心杵5A及び下外杵5B(下杵)の押圧によって行われる。上中心杵4Aと上外杵4Bを臼3内に挿入させるため、上中心杵軌道52上に具備した上中心杵降下カム43及び上外杵軌道56上に具備した上外杵降下カム55により、上中心杵4A及び上外杵4Bを所定位置まで降下させ、その杵先を臼3内に挿入し、第一外層OP1と内核NPの仮成型品と第二外層OP2用粉粒体を上下挟み込むように拘束し、上中心杵用予備圧縮ロール48、上外杵用予備圧縮ロール67、下中心杵用予備圧縮ロール49、下外杵用予備圧縮ロール68にて、予備的に押圧成型するものである。

予備圧縮(仮圧縮)に続く本圧縮は、前述の予備的に押圧成型した成型品をそのまま、上中心杵用本圧縮ロール50、上外杵用本圧縮ロール69、下中心杵用本圧縮ロール51、下外杵用本圧縮ロール70により、本格的に押圧成型するものである。(図1M) 尚、好ましくはないが、前記、第一外層OP1と内核NPの仮成型品と第二外層OP2用粉粒体の予備圧縮部を省略して、この本圧縮部のみとすることも可能である。

次に、残留粉粒体除去部(21、22 図8)は、第一外層OP1もしくは内核NP用粉粒体の仮圧縮部位、もしくはその直後の部位に設置されている。図1に示すように、仮圧縮工程もしくはその直後において、下外杵5Bの最先端面と回転盤1の表面と同じ高さとなる状態となるよう下外杵5Bを保持し、好ましくは、下外杵5B内部の空間を上中心杵4Aで覆う状態で、下外杵上端面7B上に残った第一外層OP1用粉粒体57Aまたは内核NP用粉粒体57Bを、圧空噴射と吸引等により除去するものである。

詳述すれば、図1に示す下外杵5Bの上端面7Bは、図12に示す完成品の円周上の縁76に相当し、当該部位に残留粉粒体57(57A、57B)が残る。該残留粉粒体57は、回転盤1に設けたオープンフィードシュー及び攪拌フィードシューの擦切板38、39で擦り切り除去することが不可能であり、残留粉粒体を除去しない場合、第一外層OP1用粉粒体と内核NP用粉粒体のコンタミネーション、及び、内核NP用粉粒体と第二外層OP2用粉粒体のコンタミネーションが危惧される。そのためこの実施態様においては仮圧縮の工程の後に、回転盤1上に具備した、第一残留粉粒体除去部21及び第二残留粉粒体除去部22により、残留粉粒体57(57A、57B)を除去するものである(図1D、H)。残留粉粒体除去部を構成する残留粉粒体除去装置は、例えば図11に示すように、回転盤1上に臼及び杵を挟み

込むような形で回転盤面に平行に配し、臼表面に四方から圧空を噴射する圧空噴射ノズル60と、残留粉粒体を吸引する吸引孔59を配した吸引ボックス58、61とを配したものである。圧空噴射ノズル60は、杵臼に対して四方から噴射し、更に臼面に近い吸引孔59により残留粉粒体を吸引するため、残留粉粒体が外部に飛び散ることがなく、残留粉粒体57を確実に除去することが可能となる。

別の残留粉粒体を除去する方法として、下外杵5B内部の空間に仮成型品を保持した状態で、上中心杵4A又は上中心杵4Aと上外杵4Bを上昇させ、下外杵上端面7B及び／又は仮成型品上に残った第一外層0P1用粉粒体または内核NP用粉粒体を、臼上端面（回転盤に垂直な方向）から、臼全体を吸引し、残留した粉粒体を除去する方法である。尚、当該方法は、仮成型品が吸引により吸い込まれないことが必須となり、外層成型工程、外層内核成型工程の仮圧縮操作を除くことはできない。以上、これら当該残留粉粒体除去装置を本発明の残留粉粒体除去装置とする。尚、この残留粉粒体除去部は、場合によっては省略されることもある。特に、表面が平らな成型品を作成する場合は、外杵の表面も平らであるので、残留粉粒体除去部は不要である。

最終的に成型された成型品は、成型機外に排出するため製品取出部（23図8）に送られる。製品取出部は、下中心杵5A及び下外杵5Bの上昇により製品をせり上がらせ、シュート72に導くスクレPPER71を用いて、製品を取り出すよう配したものである。

詳述すれば、上中心杵4Aと上外杵4Bを、上中心杵上昇カム62と上外杵上昇カム63により上がり傾斜面に沿わせながら上昇させることにより、その杵先を臼3から抜き取り、さらに、下中心杵押上レール66と下外杵押上レール65を用いて、下中心杵5Aと下外杵5Bを上方に押し上げ、臼3内の成型品64を完全に臼3外に押出すものである。尚、ここで、成型品を取り出しやすくするために、下外杵5B先端面を回転盤1の表面と同じ高さとなる状態に保持し、下中心杵5Aをそれよりも少し上方に押し上げるのが好ましい（図1N）。押出された成型品64は、回転盤1外に排出するため、スクレPPER71を用いてかき取り、その後シュート72に導くことによって製品を取り出すよう配したものである。

図9に示す本発明の装置において、中心杵、外杵を動かす手段とは、軌道（下外杵軌道36、下中心杵軌道35、上外杵軌道56、上中心杵軌道52）、低下器（第一中心杵低下器30、第二中心杵低下器31、第三中心杵低下器32、下外杵用低下器33）、上昇カム（上中心杵上昇カム62、上外杵上昇カム63）、降下カム（上中心杵降下カム41、42、43、上外杵

降下カム53、54、55)、押し上げレール(下中心杵押しレール66、下外杵押しレール65)及び、上下摺動調節ロール(下外杵上下摺動調節ロール73、上外杵上下摺動調節ロール74)、中心杵底部37、ベ어링77を指す。また、中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段とは、圧縮ロール(上仮圧縮ロール44、46、下仮圧縮ロール45、47、上中心杵用予備圧縮ロール48、上外杵用予備圧縮ロール67、下中心杵用予備圧縮ロール49、下外杵用予備圧縮ロール68、上中心杵用本圧縮ロール50、上外杵用本圧縮ロール69、下中心杵用本圧縮ロール51、下外杵用本圧縮ロール70)及び、図5における、外杵圧縮ヘッド78、中心杵圧縮ヘッド79を指す。尚、これらは、装置本体だけでなく、杵側の要因も含んでいる。

中心杵、外杵を動かす手段、もしくは、中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段には、杵のところでも説明したように、図9に示すような、外杵の動きを上下摺動調節ロールと軌道にて制御し、中心杵の動きを中心杵底部と軌道にて制御する方法(図5の杵に対応)以外にも、その逆として、図10に示すような、中心杵の動きを上下摺動調節ロールと軌道にて制御し、外杵の動きを杵底部と軌道にて制御する方法も考えられる。尚、図10は、図9と同様に、本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法の第1例(図1)に対応しているが、杵の動きを図9とは逆に制御している関係から、名称の異なる部位が生じるが、基本的な作動メカニズムは図9と同じであるため、符号、名称等の説明は省略する。図10の符号は、逆制御の関係で図9と名称が異なる部位については、図10の対応部分の符号にCを付けている。

本発明の有核成型品の製造装置で複数核を有する速溶崩壊性成型品を作製する場合は、内核及び、内核と内核を隔てる外層部の数に応じて、同一回転盤上に、内核又は外層の供給から成型を行う部位を、場合によっては、残留粉粒体除去部とともに増設することになる。即ち、図8の回転盤上においては、内核の供給から成型を行う部位を、残留粉粒体除去部とともに、必要な数だけ増設することになる。

前記本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法の第2例(図2)において使用する装置は、第1例において使用する詳述の装置と、基本的に同様の装置である。相違点は、杵の動きや圧縮操作の違いに対応して、当然にして杵を動かす手段、圧縮手段等が異なること、残留粉粒体除去部が1カ所のみとなることである。また、前記本発明の有核型速溶崩壊性成型品の製造方法の第3例において使用する装置も、第1例、第2例に準じ

て作成することができる。

以下、実施例をもって、本発明に係る有核型速溶崩壊性成型品を具体的に説明する。尚、試験例 1 では内核に添加する溶解性又は／及び崩壊性に富む成分(主として糖類又は／及び糖アルコール類)を成型し、その成型品における溶解性又は／及び崩壊性の評価を行った。

試験例 1

[方法]

エリスリトール(日研化学社製)79.5部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合した。次に、直径6.0mmφの押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の下杵と臼内壁で囲まれる空間に、前記混合物80mgを秤取して供給した。そして、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、油圧式ハンドプレス機(井内盛栄堂社製:3tハイプレッシャージャッキ)を用いて、約500kg/錠の圧縮圧で打錠し、検体となる成型品を作製した。マンニトール(東和化成工業社製)、キシリトール(東和化成工業社製)、ラクトース(DMV社製)、キシロース(東和化成工業社製)についても、同様に成型品を作製した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は／及び崩壊性の評価は、日本薬局方第14改正 一般試験法 崩壊試験法に従い、崩壊試験機(富山化学社製)を用いて、試験液として水を使用し、補助盤有りの条件下で測定した。また、実際にヒトにおける口腔内での崩壊時間についても測定した。結果を表1に示す。

[結果及び考察]

エリスリトールの場合は、日局法による崩壊時間が5秒、口腔内での崩壊時間が3秒であった。その他については、表1に示した通りである。表1において、エリスリトール、マンニトール、キシリトールは糖アルコールであり、ラクトース、キシロースは糖である。特に溶解性又は／及び崩壊性が優れていたのは、エリスリトール、キシロースであった。

以上の結果から、試験例 2 では、内核に添加する溶解性又は／及び崩壊性に富む成分(主として糖類又は／及び糖アルコール類)としてエリスリトール及びキシロースを選択し、これらを用いて、内核に添加する溶解崩壊促進剤が溶解性又は／及び崩壊性に与える効果について評価を行った。

表 1

検体の組成	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)
エリスリトール 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	80mg	5秒	3秒
マンニトール 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	80mg	17秒	8秒
キシリトール 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	80mg	10秒	12秒
ラクトース 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	80mg	21秒	12秒
キシロース 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	80mg	5秒	4秒

試験例 2

[方法]

エリスリトール(日研化学社製)72部、トウモロコシデンプン7.5部(日本食品加工社製)及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合した。次に、直径6.0mmφの押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の下杵と臼内壁で囲まれる空間に、前記混合物80mgを秤取して供給した。そして、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、約2000kg/錠の圧縮圧で打錠し、検体となる成型品を作製した。別に、エリスリトール(日研化学社製)79.5部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、同様に成型品を作製した。キシロース(東和化成工業社製)についても、同様に2種の成型品を作製した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は/及び崩壊性の評価は、試験例1と同様の方法で実施した。結果を表2に示す。

[結果及び考察]

エリスリトールの場合は、溶解崩壊促進剤なしで日局法による崩壊時間が5秒、口腔内での崩壊時間7秒であった。そして、溶解崩壊促進剤であるトウモロコシデンプンを約10%配合すると日局法による崩壊時間が1秒、口腔内での崩壊時間が3秒に短縮された。キシロースについては、表2に示した通りである。以上より、内核に溶解崩壊促進剤、例えば、トウモロコシデンプンを添加すると、溶解性又は／及び崩壊性を改善することが判明した。尚、ここには示していないが、この傾向は打錠圧力が比較的低压(500kg/錠)の時よりも、高压(2000kg/錠)の時に顕著であった。

以上の結果から、試験例3では、内核に添加するエリスリトール(溶解性又は／及び崩壊性に富む成分)とトウモロコシデンプン(溶解崩壊促進剤)との配合比率エリスリトール：トウモロコシデンプン=9：1を選択し、この比率を用いてエリスリトール粒子径が溶解性又は／及び崩壊性に与える効果について評価を行った。

表2

検体の組成	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)
エリスリトール 72mg トウモロコシデンプン 7.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	2000kg/錠	80mg	1秒	3秒
エリスリトール 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	2000kg/錠	80mg	5秒	7秒
キシロース 72mg トウモロコシデンプン 7.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	2000kg/錠	80mg	6秒	2秒
キシロース 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	2000kg/錠	80mg	64秒	8秒

試験例3

[方法]

各種粒子径のエリスリトール(日研化学社製)72部、トウモロコシデンプン7.5部(日本食品加工社製)及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合した。次に、直径6.0mmφの押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の

下杵と臼内壁で囲まれる空間に前記混合物 80 mg を秤取して供給した。そして、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、約 2000 kg/錠の圧縮圧で打錠し、検体となる成型品を作製した。ただし、エリスリトールは、あらかじめ篩い分けして、表 3 に示すような粒子径としてから使用した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は／及び崩壊性の評価は、試験例 1 と同様の方法で実施した。結果を表 3 に示す。

[結果及び考察]

エリスリトールの粒子径が 75～710 μm (22～200 mesh) で、高圧(2000 kg/錠)打錠においても良好な溶解性又は／及び崩壊性(日局法による崩壊試験において 7 秒以下)を示した。エリスリトールの粒子径は、好ましくは 150～710 μm (22～100 mesh) である。尚、ここには示していないが、この傾向は打錠圧力が比較的低圧(500 kg/錠)の時よりも、高圧(2000 kg/錠)の時に顕著であった。

以上の結果から、試験例 4 では、内核に、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としてエリスリトール(粒子径 150～710 μm)を、溶解崩壊促進剤としてトウモロコシデンプンを選択し、その配合比率をエリスリトール：トウモロコシデンプン＝9：1として使用した。このような内核成分に対して、外層に添加する成型性に富む成分が、成型性や溶解性又は／及び崩壊性に与える効果について評価を行った。この先の試験例 4～9 のエリスリトールは、すべて篩い分けにより粒子径を 150～710 μm (22～100 mesh) に調整したもので、粒子径の記載は省略する。

表 3

エリスリトールの粒子径	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)
355～710 μm (22～42 mesh)	2000kg/錠	80mg	4秒	5秒
250～355 μm (42～60 mesh)	2000kg/錠	80mg	2秒	5秒
150～250 μm (60～100 mesh)	2000kg/錠	80mg	3秒	7秒
75～150 μm (100～200 mesh)	2000kg/錠	80mg	7秒	7秒
75 μm 以下 (200 mesh pass)	2000kg/錠	80mg	17秒	10秒

検体の組成：エリスリトール 72mg、トウモロコシデンプン 7.5mg、ステアリン酸マグネシウム 0.5mg

試験例 4

[方法]

エリスリトール(日研化学社製)7.2部、トウモロコシデンプン7.5部(日本食品加工社製)及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、内核用粉粒体とした。別に、結晶セルロース(旭化成社製)7.9.5部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、外層用粉粒体とした。内径6.0mmφ、外径8.0mmφの2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の押圧杵の下中心杵を低下させた状態で、下中心杵上の下外杵により囲まれる空間に、前記外層用粉粒体20mgを秤量して供給した。そして、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下外杵により囲まれる、先の外層仮成型品上の空間に前記内核用粉粒体80mgを秤量して供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、先と同様、手動にて仮圧縮した。更に、臼内壁により囲まれる、先の外層内核仮成型品上の空間に、残りの外層用粉粒体60mgを秤量して供給し、内核仮成型品が外層用粉粒体で完全に包含された状態とした。その後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、約500kg/錠の圧縮圧で打錠した。ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製)、ソルビトール(日研化学社製)についても、同様に成型品を作製した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は／及び崩壊性の評価は、試験例1と同様の方法で実施した。また、成型性の評価は、日本薬局方第14改正の参考情報「錠剤の摩損度試験法」に準ずる電動機付きドラムの回転数を、1分間に24～26回転するように調節し、100回転後の錠剤重量を測定し、その開始時錠剤重量に対する減少量の百分率を計算したものを摩損度とした。結果を表4に示す。

[結果及び考察]

結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、いずれも成型品全体の摩損度が0%となり、成型性については良好であった。一方、日局法による崩壊時間は、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトールは60秒以上となり、溶解性又は／及び崩壊性については好ましいものではなかったが、結晶セルロースは44秒で溶解性又は／及び崩壊性についても良好であった。

以上の結果から、試験例 5 では、外層に添加する成型性に富む成分として、溶解性又は／及び崩壊性にも優れた結晶セルロースを選択し、これに溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を配合して、成型性や溶解性又は／及び崩壊性を与える効果について評価を行った。溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としては、内核の設計段階(試験例 1)で良好な溶解性又は／及び崩壊性を示したもののの中から、エリスリトール、マンニトール、ラクトースを選択した。

表 4

検体の外層組成	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)	摩損度 (100回転)
結晶セルロース 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	44秒	22秒	0.00%
ヒドロキシプロピルセルロース 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	1800秒 以上	362秒	0.00%
ソルビトール 79.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	145秒	33秒	0.00%

検体の内核組成：エリスリトール72mg、トウモロコシデンプン7.5mg、ステアリン酸マグネシウム0.5mg

試験例 5

[方法]

エリスリトール(日研化学社製)72部、トウモロコシデンプン7.5部(日本食品加工社製)及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、内核用粉粒体とした。別に、結晶セルロース(旭化成社製)19.5部、エリスリトール60部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、外層用粉粒体とした。次に、内径6.0mmφ、外径8.0mmφの2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の押圧杵の下中心杵を低下させた状態で、下中心杵上の下外杵により囲まれる空間に前記外層用粉粒体20mgを秤量して供給した。そして、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下外杵により囲まれる、先の外層仮成型品上の空間に前記内核用粉粒体80mgを秤量して供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、先と同様、手動にて仮圧縮した。更に、臼内壁により囲まれる、先の外層内核仮成

型品上の空間に、残りの外層用粉粒体 60 mg を秤量して供給し、内核仮成型品が外層用粉粒体で完全に包含された状態とした。その後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、約 500 kg/錠の圧縮圧で打錠した。外層のエリスリトールに代えて、マンニトール(東和化成工業社製)、ラクトース(DMV 社製)についても、表 5 に示した外層成分の配合比率で同様に成型品を作製した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は／及び崩壊性の評価は、試験例 1 と同様の方法で実施した。また、成型性の評価は、試験例 4 と同様の方法で実施した。結果を表 5 に示す。

[結果及び考察]

外層には、成型性に富む成分として結晶セルロース、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としてエリスリトール、マンニトール、ラクトースを配合することで、成型品全体の摩損度が 0.62% 以下、かつ、日局法による崩壊時間が 13 秒以下となり、成型性、溶解性又は／及び崩壊性のどちらも良好であった。

以上の結果から、試験例 6 では、外層に添加する成型性に富む成分として結晶セルロースを、外層に添加する溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としてエリスリトールを選択し、その配合比率が成型性や溶解性又は／及び崩壊性に与える効果について評価を行った。同様に、試験例 7 では、外層に添加する溶解性又は／及び崩壊性に富む成分をマンニトールに変更して、試験例 8 では、外層に添加する溶解性又は／及び崩壊性に富む成分をラクトースに変更して、評価を行った。

表 5

検体の外層組成	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)	摩損度 (100回転)
エリスリトール 40mg 結晶セルロース 39.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	11秒	8秒	0.62%
マンニトール 50mg 結晶セルロース 29.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	8秒	7秒	0.12%
ラクトース 60mg 結晶セルロース 19.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	13秒	4秒	0.00%

検体の内核組成：エリスリトール72mg、トウモロコシデンプン7.5mg、ステアリン酸マグネシウム0.5mg

試験例 6

[方法]

エリスリトール(日研化学社製)72部、トウモロコシデンプン7.5部(日本食品加工社製)及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、内核用粉粒体とした。別に、結晶セルロース(旭化成社製)19.5部、エリスリトール(日研化学社製)60部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、外層用粉粒体とした。次に、内径6.0mmφ、外径8.0mmφの2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の押圧杵の下中心杵を低下させた状態で、下中心杵と下外杵とにより囲まれる空間に前記外層用粉粒体20mgを秤量して供給した。そして、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下外杵により囲まれる、先の外層仮成型品上の空間に前記内核用粉粒体80mgを秤量して供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、先と同様、手動にて仮圧縮した。更に、臼内壁により囲まれる、先の外層内核仮成型品上の空間に、残りの外層用粉粒体60mgを秤量して供給し、内核仮成型品が外層用粉粒体で完全に包含された状態とした。その後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、約500~20

00kg/錠の圧縮圧で打錠した。外層のエリスリトール及び結晶セルロースの配合比率は表6に示すように変動させて、同様に成型品を作製した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は／及び崩壊性の評価は、試験例1と同様の方法で実施した。また、成型性の評価は、試験例4と同様の方法で実施した。結果を表6に示す。

[結果及び考察]

外層に、成型性に富む成分として結晶セルロース、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としてエリスリトールを選択し、その配合比率をエリスリトール：結晶セルロース＝6：2～2：6とすることで、成型品の摩損度が0.87%以下、かつ、成型品の日局法による崩壊時間が32秒以下となり、成型性、溶解性又は／及び崩壊性について良好な結果が得られた。エリスリトールと結晶セルロースの配合比率は、6：2～4：4が最も好ましいと考えられる。

表6

検体の外層組成	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)	摩損度 (100回転)
エリスリトール 60mg 結晶セルロース 19.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	2000kg/錠	160mg	7秒	10秒	0.87%
エリスリトール 40mg 結晶セルロース 39.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	11秒	8秒	0.62%
エリスリトール 20mg 結晶セルロース 59.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	32秒	36秒	0.00%

検体の内核組成：エリスリトール72mg、トウモロコシデンプン7.5mg、ステアリン酸マグネシウム0.5mg

試験例7

[方法]

エリスリトール(日研化学社製)72部、トウモロコシデンプン7.5部(日本食品加工社製)及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、内核用

粉粒体とした。また、結晶セルロース(旭化成社製)19.5部、マンニトール(東和化成工業社製)60部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、外層用粉粒体とした。次に、内径6.0mmφ、外径8.0mmφの2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の押圧杵の下中心杵を低下させた状態で、下中心杵と下外杵とにより囲まれる空間に前記外層用粉粒体20mgを秤量して供給した。そして、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下外杵により囲まれる、先の外層仮成型品上の空間に前記内核用粉粒体80mgを秤量して供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、先と同様、手動にて仮圧縮した。更に、臼内壁により囲まれる、先の外層内核仮成型品上の空間に、残りの外層用粉粒体60mgを秤量して供給し、内核仮成型品が外層用粉粒体で完全に包含された状態とした。その後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、約500～1000kg/錠の圧縮圧で打錠した。外層のマンニトール及び結晶セルロースの配合比率は表7に示すように変動させて、同様に成型品を作製した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は／及び崩壊性の評価は、試験例1と同様の方法で実施した。また、成型性の評価は、試験例4と同様の方法で実施した。結果を表7に示す。

[結果及び考察]

外層に、成型性に富む成分として結晶セルロース、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としてマンニトールを選択し、その配合比率をマンニトール：結晶セルロース＝6：2～2：6とすることで、成型品の摩損度が0.31%以下、かつ、成型品の日局法による崩壊時間が26秒以下となり、成型性、溶解性又は／及び崩壊性について良好な結果が得られた。マンニトールと結晶セルロースの配合比率は、6：2～4：4が最も好ましいと考えられる。

表 7

検体の外層組成	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)	摩損度 (100回転)
マンニトール 60mg 結晶セルロース 19.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	1000kg/錠	160mg	9秒	8秒	0.31%
マンニトール 50mg 結晶セルロース 29.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	8秒	7秒	0.12%
マンニトール 40mg 結晶セルロース 39.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	10秒	10秒	0.00%
マンニトール 20mg 結晶セルロース 59.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	26秒	16秒	0.00%

検体の内核組成：エリスリトール72mg、トウモロコシデンプン7.5mg、ステアリン酸マグネシウム0.5mg

試験例 8

[方法]

エリスリトール(日研化学社製)72部、トウモロコシデンプン7.5部(日本食品加工社製)及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、内核用粉粒体とした。また、結晶セルロース(旭化成社製)19.5部、ラクトース(DMV社製)60部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、外層用粉粒体とした。次に、内径6.0mmφ、外径8.0mmφの2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の押圧杵の下中心杵を低下させた状態で、下中心杵と下外杵とにより囲まれる空間に前記外層用粉粒体20mgを秤量して供給した。そして、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、先の下外杵により囲まれる、外層仮成型品上の空間に前記内核用粉粒体80mgを秤量して供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、先と同様、手動にて仮圧縮した。更に、臼内壁により囲まれる、先の

外層内核仮成型品上の空間に、残りの外層用粉粒体 60 mg を秤量して供給し、内核仮成型品が外層用粉粒体で完全に包含された状態とした。その後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、約 500～1500 kg/錠の圧縮圧で打錠した。外層のラクトース及び結晶セルロースの配合比率は表 8 に示すように変動させて、同様に成型品を作製した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は／及び崩壊性の評価は、試験例 1 と同様の方法で実施した。また、成型性の評価は、試験例 4 と同様の方法で実施した。結果を表 8 に示す。

[結果及び考察]

外層に、成型性に富む成分として結晶セルロース、溶解性又は／及び崩壊性に富む成分としてラクトースを選択し、その配合比率をラクトース：結晶セルロース＝7：1～2：6 とすることで、成型品の摩損度が 0.68% 以下、かつ、成型品の日局法による崩壊時間が 42 秒以下となり、成型性、溶解性又は／及び崩壊性について良好な結果が得られた。ラクトースと結晶セルロースの配合比率は、6：2～4：4 あたりが最も好ましいと考えられる。

以上の結果から、試験例 9 では、内核成分の配合比率をエリスリトール：トウモロコシデンプン＝9：1、外層成分の配合比率をラクトース：結晶セルロース＝6：2 とし、主成分の一例として、ファモチジンを 20 mg/錠添加した時の成型性や溶解性又は／及び崩壊性に与える効果について評価を行った。

表 8

検体の外層組成	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)	摩損度 (100回転)
ラクトース 70mg 結晶セルロース 9.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	1500kg/錠	160mg	42秒	13秒	0.68%
ラクトース 60mg 結晶セルロース 19.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	13秒	4秒	0.00%
ラクトース 50mg 結晶セルロース 29.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	7秒	9秒	0.00%
ラクトース 20mg 結晶セルロース 59.5mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	300kg/錠	160mg	18秒	8秒	0.00%

検体の内核組成：エリスリトール72mg、トウモロコシデンプン7.5mg、ステアリン酸マグネシウム0.5mg

試験例 9

[方法]

ファモチジン(Quimica Sintetica S.A.社製)20部、エリスリトール(日研化学社製)53.5部、トウモロコシデンプン6部(日本食品加工社製)及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、内核用粉粒体とした。また、結晶セルロース(旭化成社製)19.5部、ラクトース(DMV社製)60部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)0.5部を混合し、外層用粉粒体とした。次に、内径6.0mmφ、外径8.0mmφの2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵と臼とを有する装置の押圧杵の下中心杵を低下させた状態で、下中心杵と下外杵とにより囲まれる空間に前記外層用粉粒体20mgを秤量して供給した。そして、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、先の下外杵により囲まれる、外層仮成型品上の空間に前記内核用粉粒体80mgを秤量して供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、先と同様、手動にて仮

圧縮した。更に、臼内壁により囲まれる、先の外層内核仮成型品上の空間に、残りの外層用粉粒体 60 mg を秤量して供給し、内核仮成型品が外層用粉粒体で完全に包含された状態とした。その後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、約 500 kg/錠の圧縮圧で打錠した。

作製した検体となる成型品の溶解性又は／及び崩壊性の評価は、試験例 1 と同様の方法で実施した。また、成型性の評価は、試験例 4 と同様の方法で実施した。結果を表 9 に示す。

[結果及び考察]

内核に主成分の一例としてファモチジンを 20 mg/錠添加した場合、内核成分の配合比率をエリスリトール：トウモロコシデンプン＝9：1、外層成分の配合比率をラクトース：結晶セルロース＝6：2 とすることで、成型品の摩損度が 0.13%、かつ、成型品の日局法による崩壊時間が 7 秒となり、成型性、溶解性又は／及び崩壊性について良好な結果が得られた。

表 9

検体の内核組成	打錠圧力	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)	摩損度 (100回転)
ファモチジン 20mg エリスリトール 53.5mg トウモロコシデンプン 6mg ステアリン酸マグネシウム 0.5mg	500kg/錠	160mg	7秒	7秒	0.13%

検体の外層組成：ラクトース 60mg、結晶セルロース 19.5mg、ステアリン酸マグネシウム 0.5mg

比較試験例

[方法]

市販の口腔内速崩錠であるガスターD錠 20 mg (山之内製薬社製)について、以下の評価を行った。溶解性又は／及び崩壊性の評価は、試験例 1 と同様の方法で実施した。また、成型性の評価は、試験例 4 と同様の方法で実施した。結果を表 10 に示す。

[結果及び考察]

ガスターD錠は、摩損度が 0.40%、日局法による崩壊時間が 53 秒となり、成型

性、溶解性又は／及び崩壊性について、一般的な基準を満たす速溶崩壊性成型品であった。

一方、本発明の成型品、例えば、試験例 9 (摩損度 0.13%、日局法による崩壊時間 7 秒) の成型品は、ガスター D 錠と比較すると、成型性の面でも、溶解性又は／及び崩壊性の面でも、大幅に優れていた。

表 10

検体	錠剤重量	崩壊時間 (日局法)	崩壊時間 (口腔内)	摩損度 (100回転)
ガスター D 錠 20 mg (山之内製薬社製)	180mg	53秒	23秒	0.40%

産業上の利用の可能性

本発明の有核型速溶崩壊性成型品は、効率よく生産できるだけでなく、より溶解性又は／及び崩壊性に優れ、しかも成型性(錠剤強度)も十分に確保された成型品である。従って、本発明は、様々な分野で有核型速溶崩壊性成型品を産業として成り立たせることができ、中でも、医薬品分野では口腔内速溶崩壊錠として最適である。

請 求 の 範 囲

1. 溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を含み崩壊時間が1分以内である内核と、その外側に、成型性に富む成分を含み崩壊時間が1分以内である外層とを有し、成型品全体の崩壊時間が1分以内であることを特徴とする、有核型速溶崩壊性成型品。
2. 更に、外層に溶解性又は／及び崩壊性に富む成分を含むことを特徴とする、請求項1に記載の有核型速溶崩壊性成型品。
3. 内核に溶解崩壊促進剤を含むことを特徴とする、請求項1に記載の有核型速溶崩壊性成型品。
4. 成型品の摩損度（25rpm, 4分）が5%以下であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の有核型速溶崩壊性成型品。
5. 外層に含まれる成型性に富む成分が、ソルビトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びポビドンからなる群から選択される1以上の成分であることを特徴とする、請求項1に記載の有核型速溶崩壊性成型品。
6. 外層に含まれる溶解性又は／及び崩壊性に富む成分が、糖類又は／及び糖アルコール類であることを特徴とする、請求項2に記載の有核型速溶崩壊性成型品。
7. 前記糖類、糖アルコール類が、グルコース、キシロース、ラクトース、シュクロース、マルトース、キシリトール、マンニトール、マルチトール、エリスリトール及びラクチトールからなる群から選択される1以上の成分であることを特徴とする、請求項6に記載の有核型速溶崩壊性成型品。
8. 外層に含まれる溶解性又は／及び崩壊性に富む成分が、ラクトース、マンニトール又は／及びエリスリトールであり、外層に含まれる成型性に富む成分が結晶セルロースであることを特徴とする、請求項2に記載の有核型速溶崩壊性成型品。
9. 内核に含まれる溶解性又は／及び崩壊性に富む成分が、糖類又は／及び糖アルコール類であることを特徴とする、請求項1に記載の有核型速溶崩壊性成型品。
10. 前記糖類、糖アルコール類が、グルコース、キシロース、ラクトース、シュクロース、マルトース、キシリトール、マンニトール、マルチトール、エリスリトール及びラクチトールからなる群から選択される1以上の成分であることを特徴とする、請求項9に記載の有核型速溶崩壊性成型品。

11. 内核に含まれる溶解崩壊促進剤が、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸プロピレングリコール及びモノラウリン酸ポリエチレングリコールからなる群から選択される1以上の成分であることを特徴とする、請求項3に記載の有核型速溶崩壊性成型品。

12. 内核に含まれる溶解性又は／及び崩壊性に富む成分がエリスリトールであり、内核に含まれる溶解崩壊促進剤がトウモロコシデンプンであることを特徴とする、請求項3に記載の有核型速溶崩壊性成型品。

13. 内核及び外層が一体成型されていることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の有核型速溶崩壊性成型品。

14. 外層が主成分を含まない圧縮被覆層であり、内核に主成分の全量を含むことを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の有核型速溶崩壊性成型品。

15. 内核が不完全成型物からなることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の有核型速溶崩壊性成型品。

16. 外周層の厚さがすべての部分において1mm以下であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の有核型速溶崩壊性成型品。

17. 口腔内で速溶崩壊性を示すことを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の有核型速溶崩壊性成型品。

Fig.1

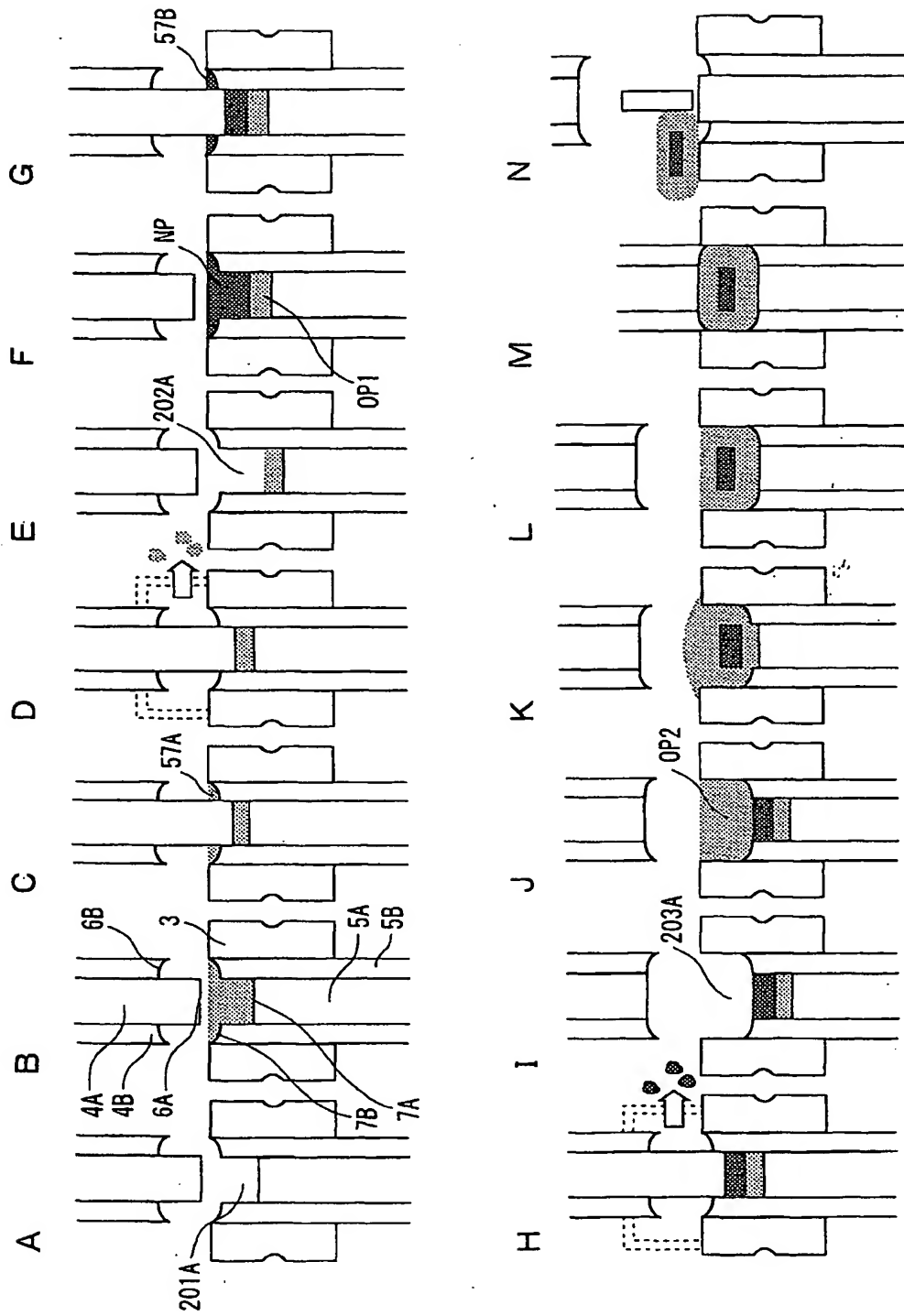


Fig.2

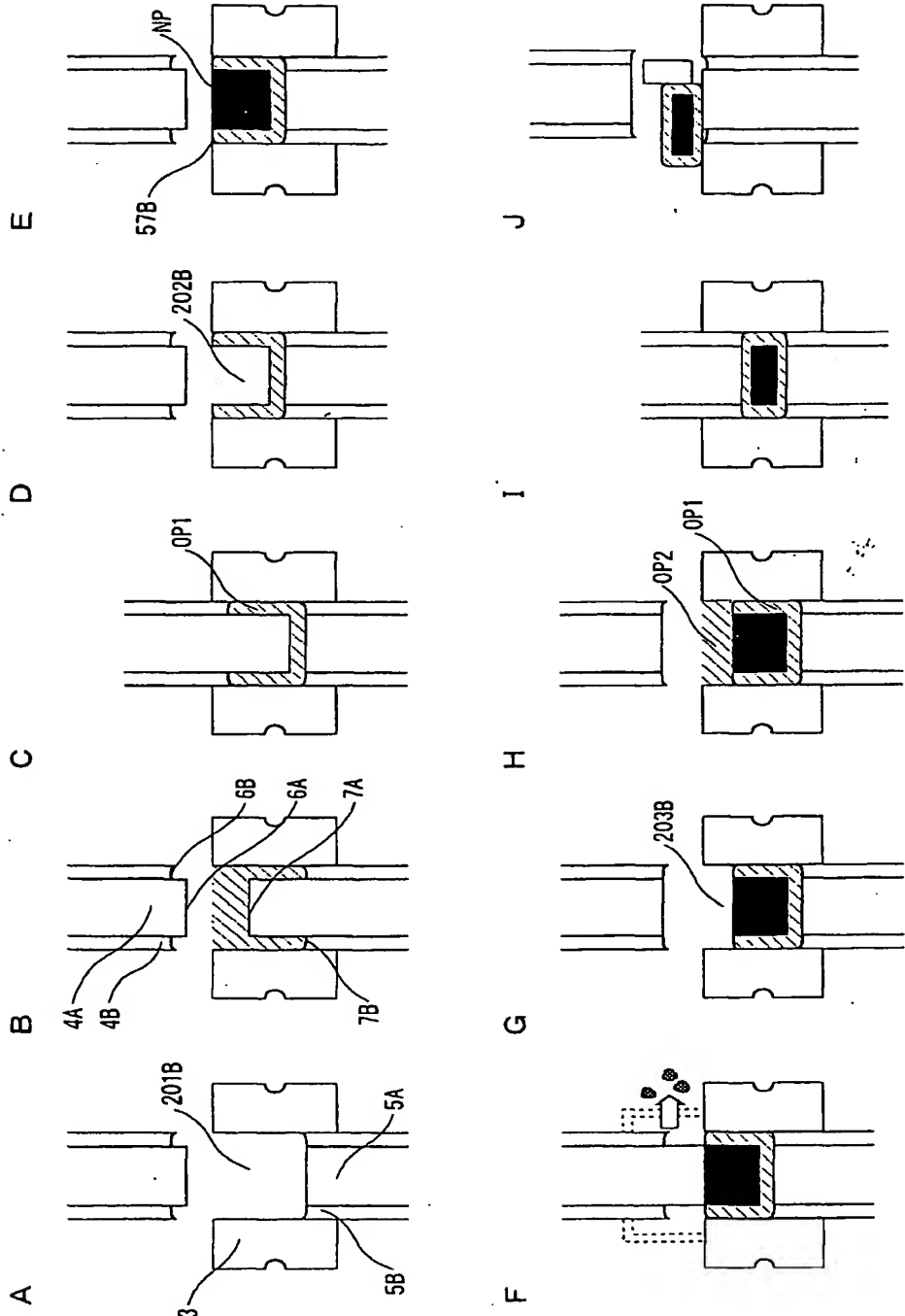


Fig.3

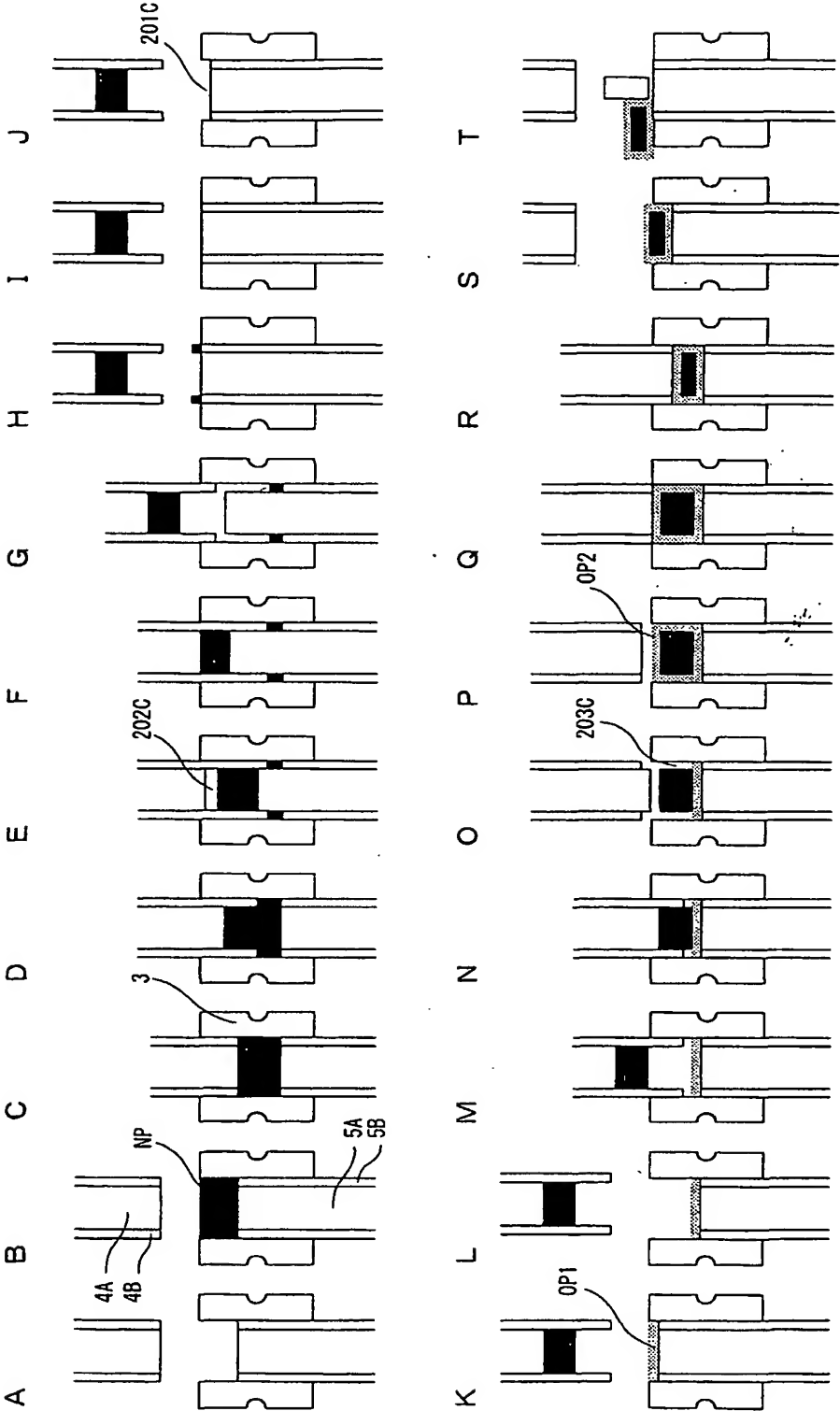


Fig.4

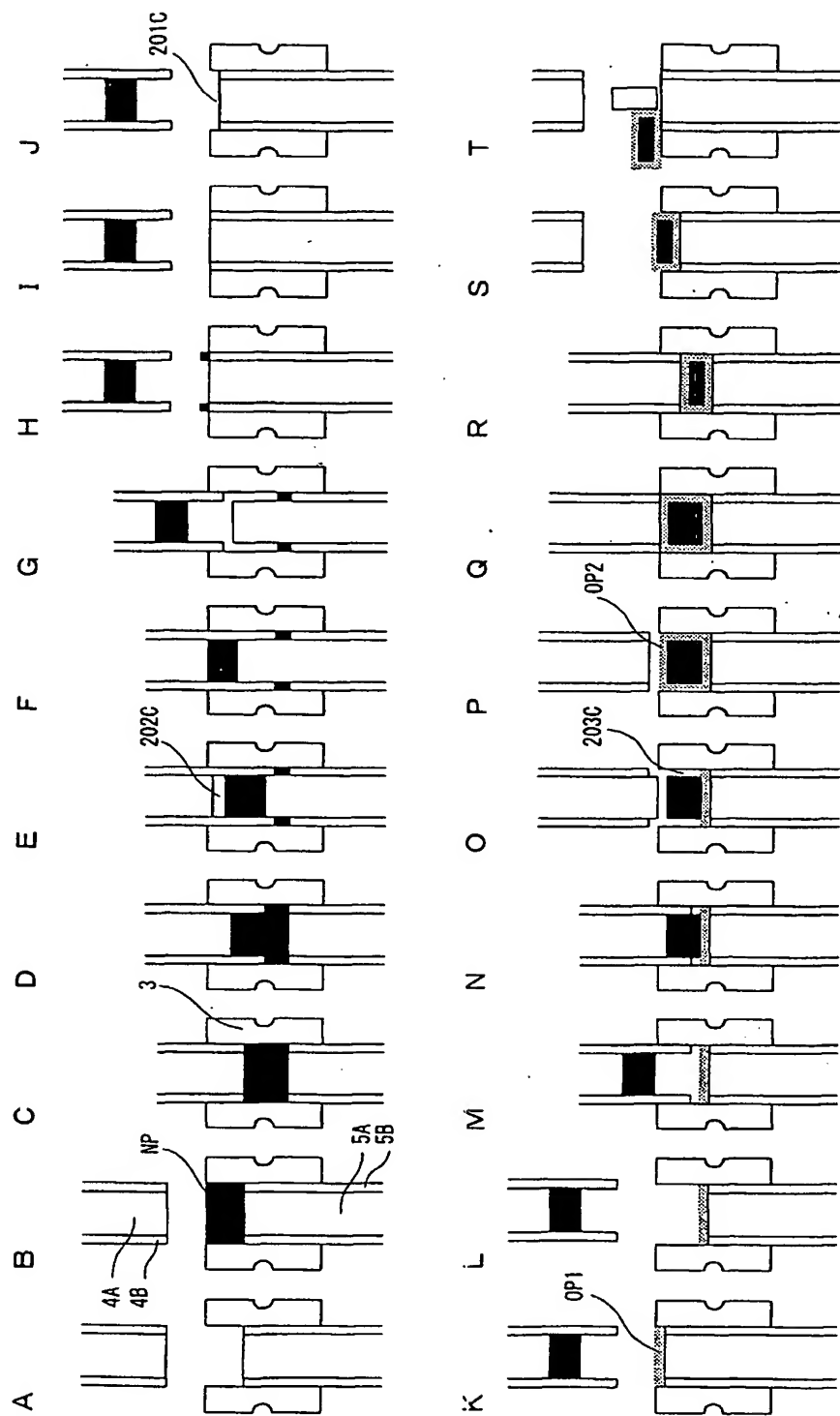


Fig.5

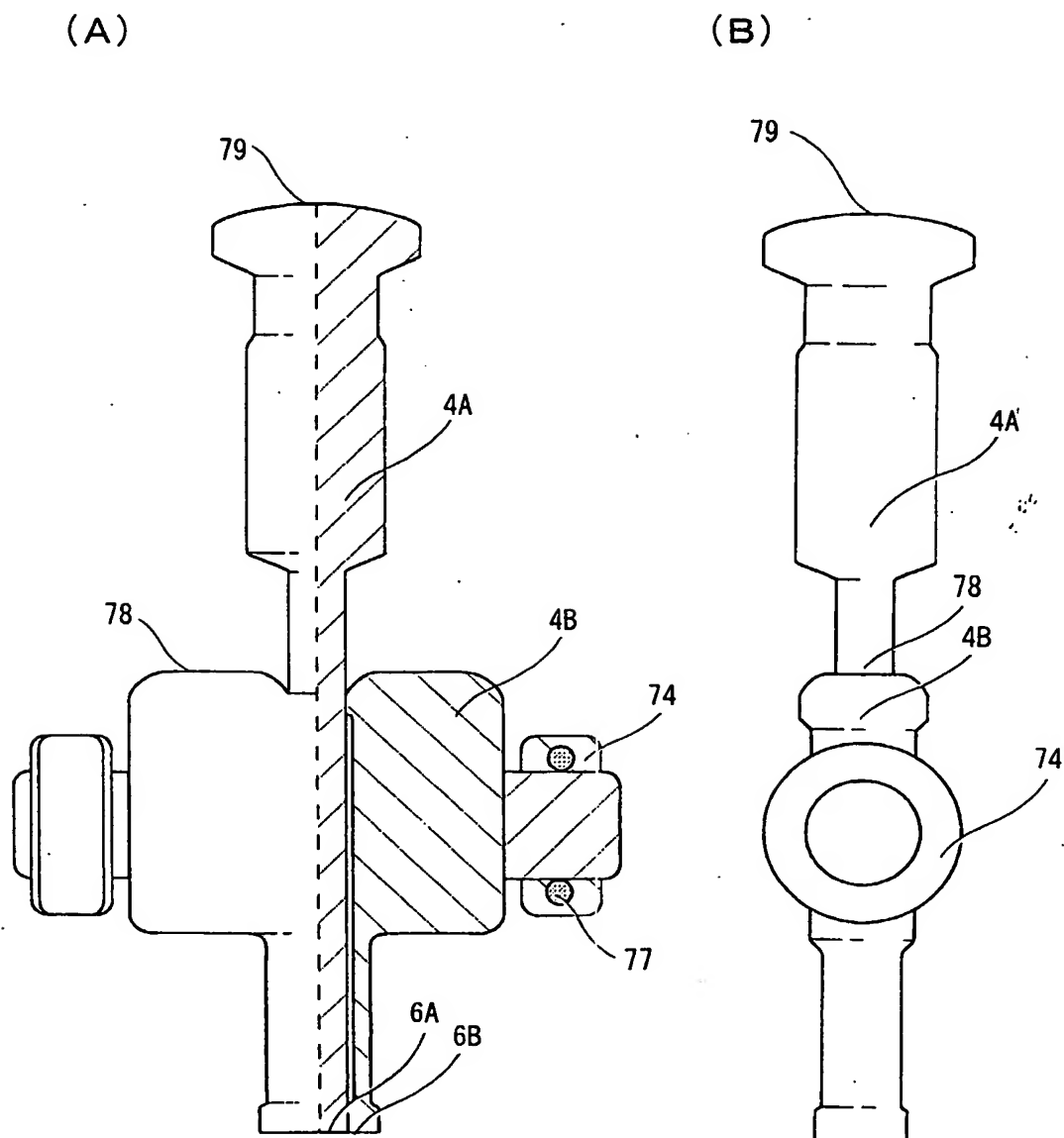


Fig.6

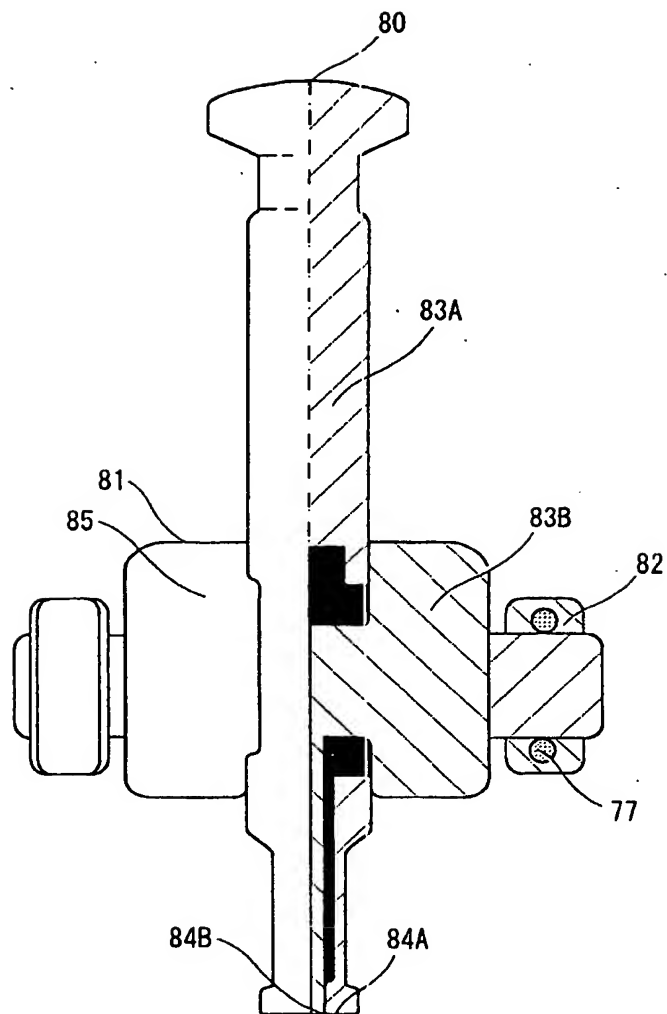


Fig.7

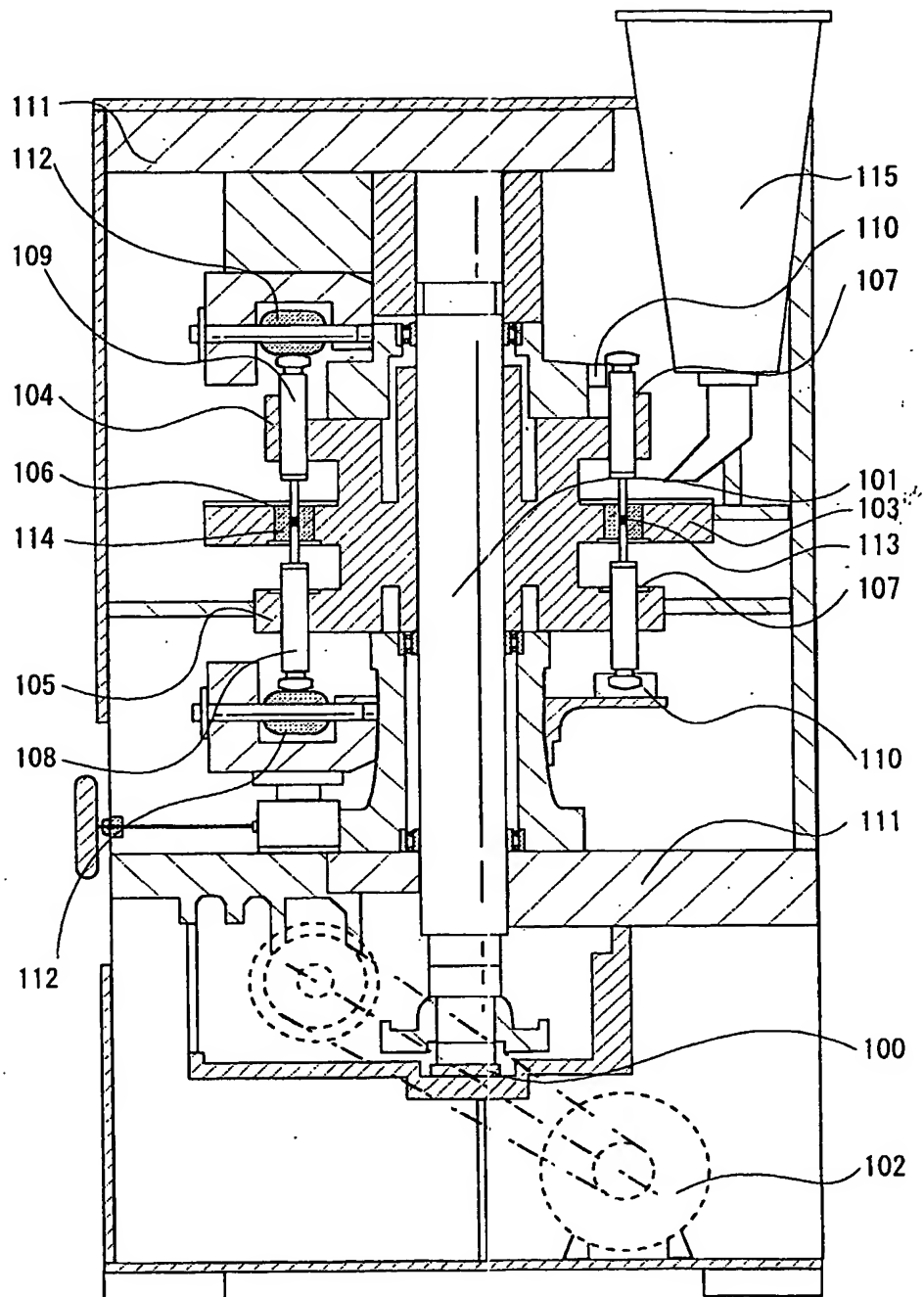


Fig.8

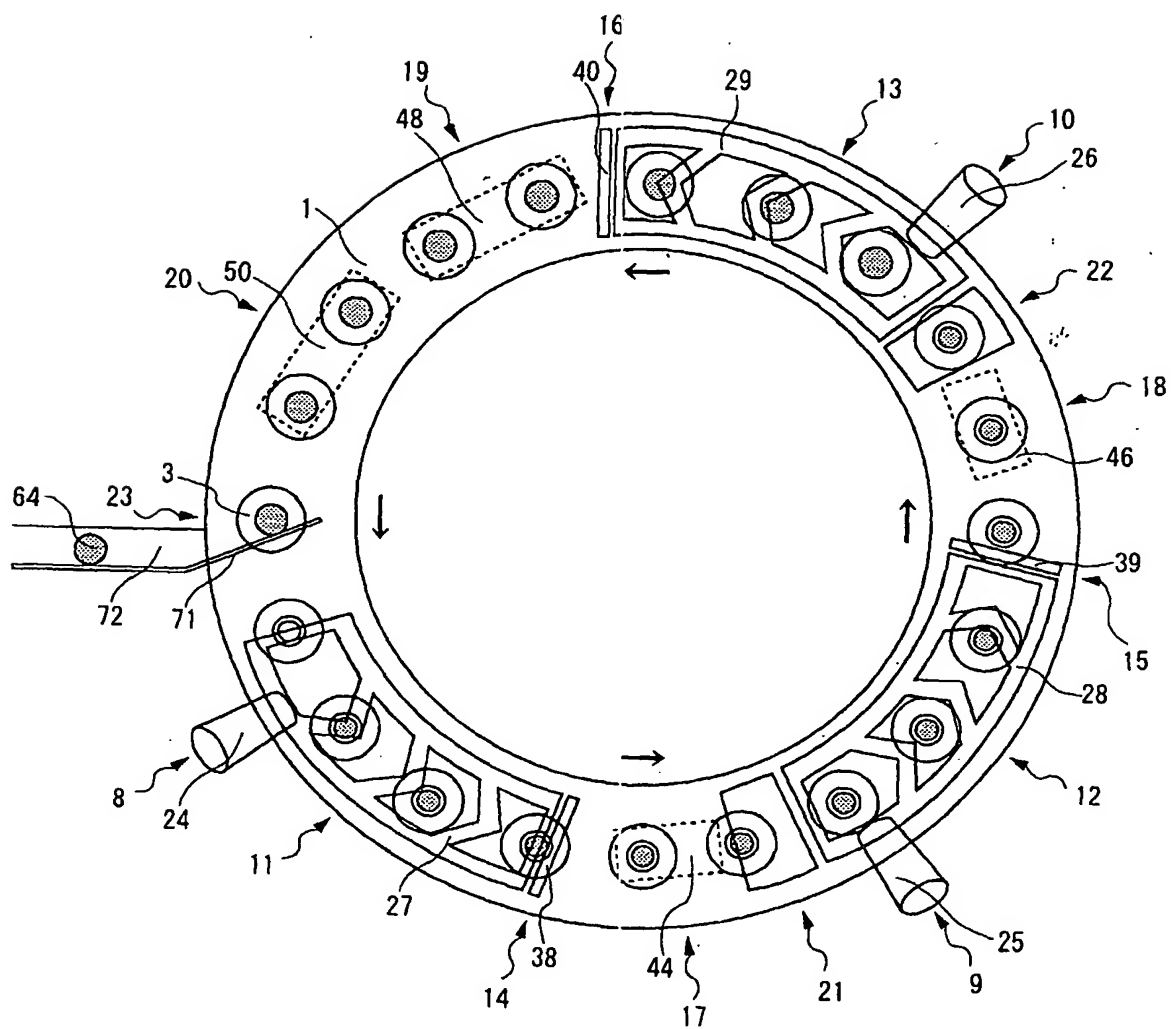


Fig.9

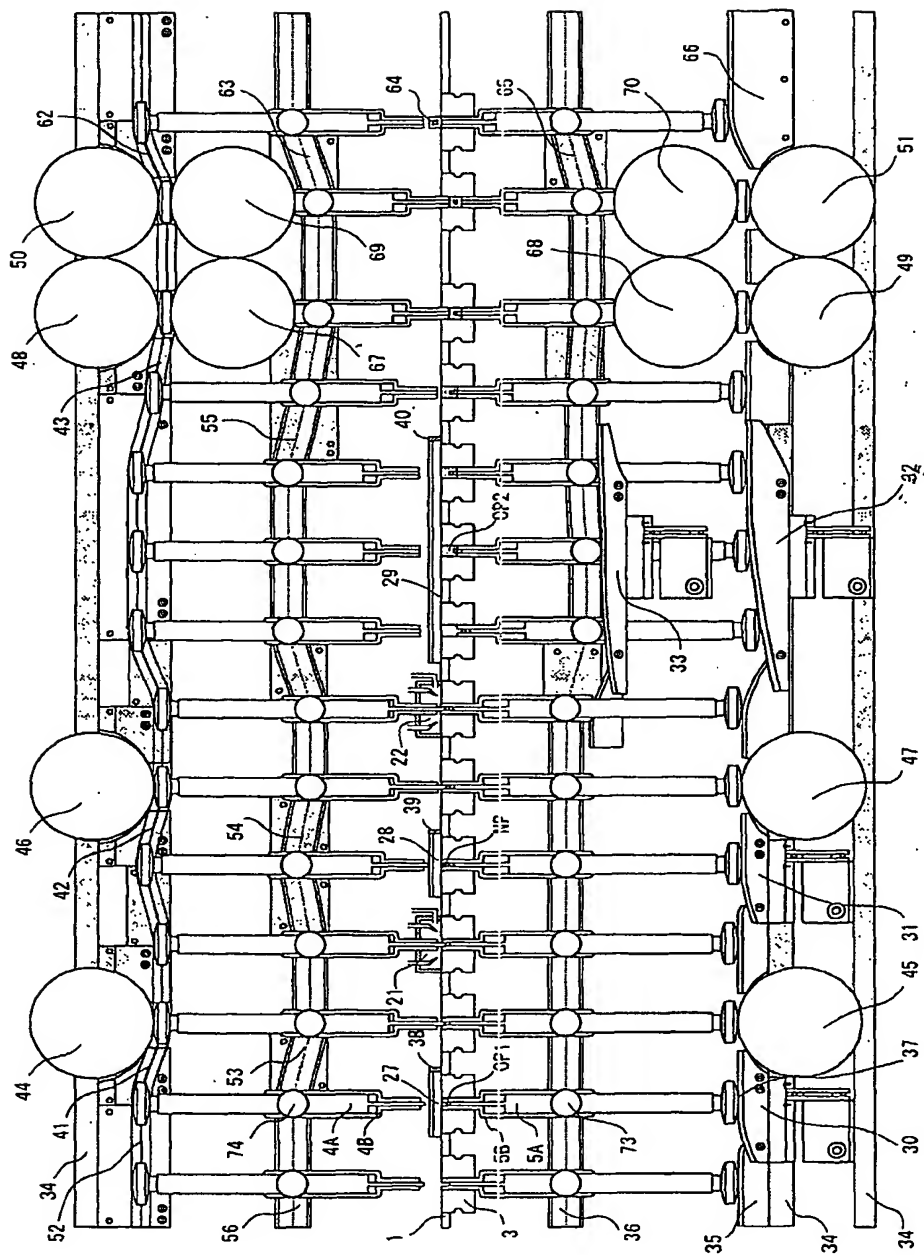


Fig.10

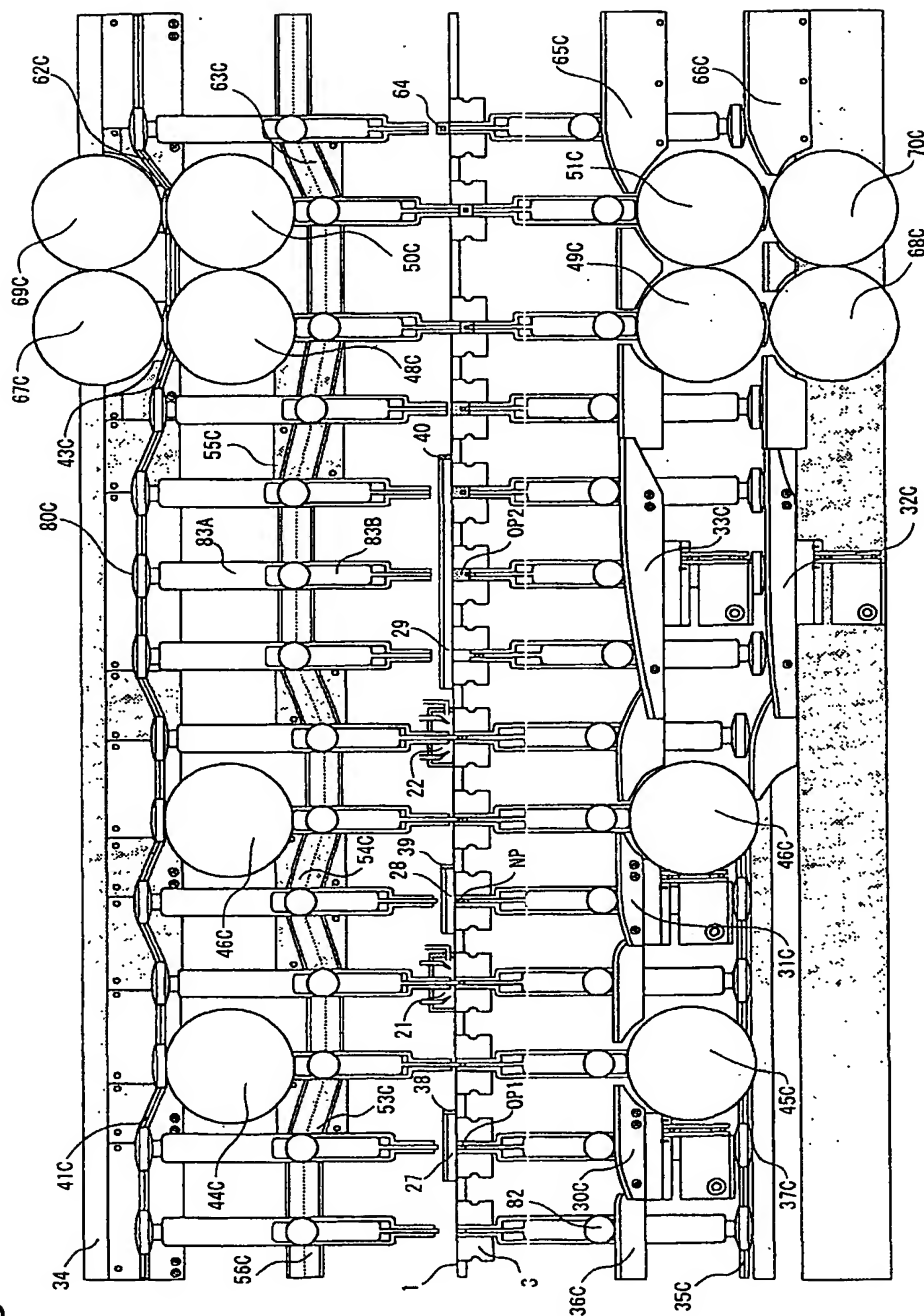


Fig. 11

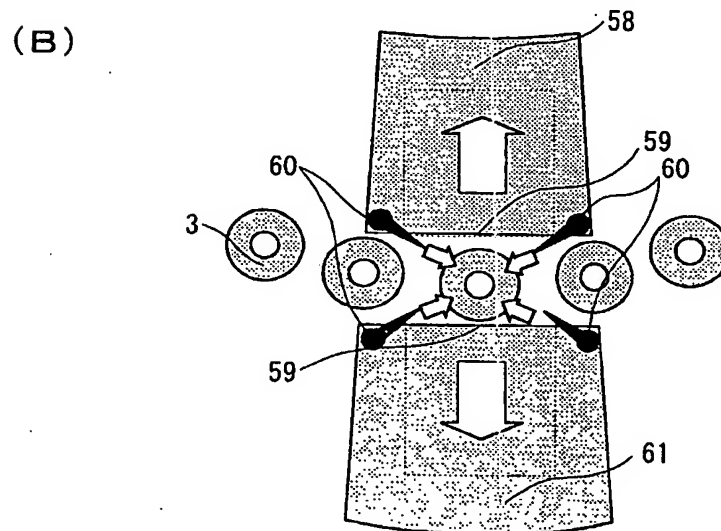
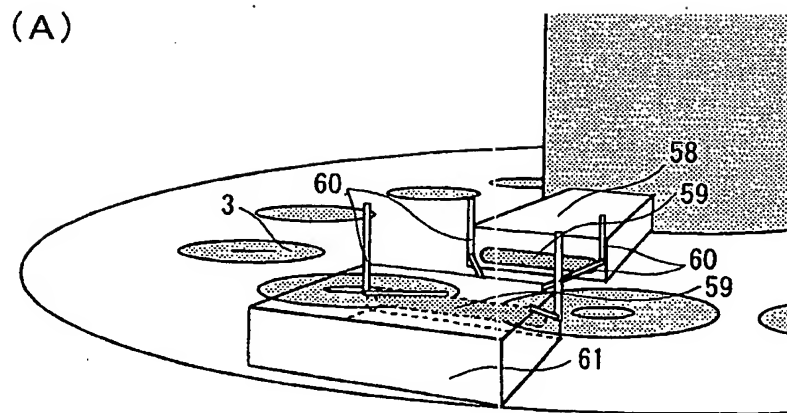
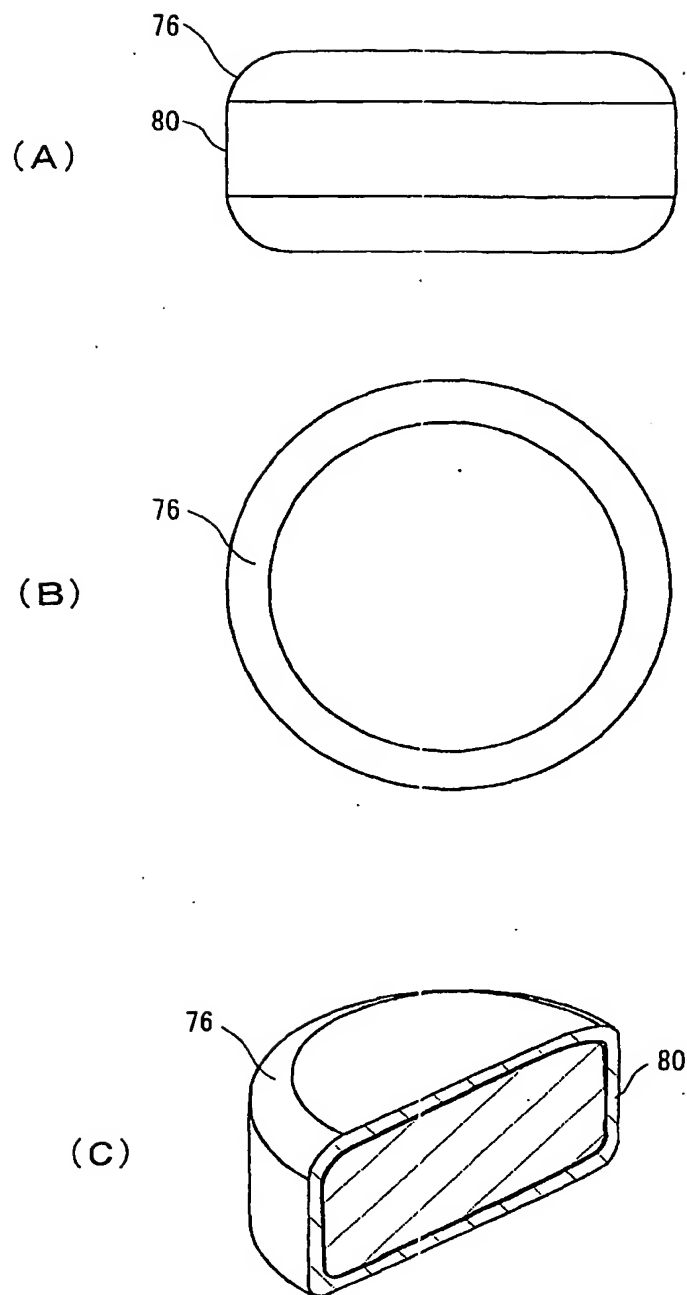


Fig.12



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61k9/24, 47/10, 47/26, 47/36		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61k9/24, 47/10, 47/26, 47/36		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 960621 A2 (Pfizer Inc.), 01 December, 1999 (01.12.99), Claims; Par. No. [0020] & JP 11-349483 A	1-17
Y	JP 2000-178183 A (Lion Corp.), 27 June, 2000 (27.06.00), Par. Nos. [0021], [0026] (Family: none)	8, 12
Y	WO 95/20380 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August, 1995 (03.08.95), Page 10 & EP 745382 A1	8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 24 December, 2002 (24.12.02)		Date of mailing of the international search report 14 January, 2003 (14.01.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10131

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/06126 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 February, 2000 (10.02.00), Page 9, lines 4 to 21; page 12, lines 24 to 26 & JP 2000-103731 A	8, 12
Y	JP 11-35451 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 February, 1999 (09.02.99), Par. Nos. [0030], [0031] (Family: none)	8
Y	JP 11-12161 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 19 January, 1999 (19.01.99), Par. Nos. [0010], [0016] (Family: none)	8, 12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K9/24, 47/10, 47/26, 47/36

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K9/24, 47/10, 47/26, 47/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
日本国公開実用新案公報 1971-1992
日本国登録実用新案公報 1994-1996
日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 960621 A2 (Pfizer Inc.) 1999. 12. 01 Claims, 第 [0020] 段落 & JP 11-349483 A	1-17
Y	JP 2000-178183 A (ライオン株式会社) 2000. 06. 27 第【0021】段落, 第【0026】段落 (ファミリーなし)	8, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
24. 12. 02

国際調査報告の発送日
14.01.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
岩下 直人
4C 9841
電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 95/20380 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 1995. 08. 03 第10頁 & EP 745382 A1	8
Y	WO 00/06126 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2000. 02. 10 page 9 lines 4 to 21, page 12 lines 24 to 26 & JP 2000-103731 A	8, 12
Y	JP 11-35451 A (山之内製薬株式会社) 1999. 02. 09 第【0030】段落, 第【0031】段落 (ファミリーなし)	8
Y	JP 11-12161 A (田辺製薬株式会社) 1999. 01. 19 第【0010】段落, 第【0016】段落 (ファミリーなし)	8, 12